

ANNEE 1969

THESE

N^o

251

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Alain TOURNANT

Né le 28 Octobre 1938 à COMPIEGNE (Oise)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES
DES DEFICITS EN IMMUNOGLOBULINES CHEZ L'ADULTE
A propos de six cas personnels.**

Président : Mr. A. MEYER, Professeur.

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Alain TOURNANT

Né le 28 Octobre 1938 à COMPIEGNE (Oise)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES
DES DEFICITS EN IMMUNOGLOBULINES CHEZ L'ADULTE
A propos de six cas personnels.

Président : Mr. A. MEYER, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	OLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBER (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

MM.

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	—
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	OLIVIER (Cl.)
— — — (Foch)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Beaujon)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	DUBOST (Ch.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DUPERRAT (F.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	BERNARD (J.)
	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	MEYER (A.)
	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

En témoignage de ma grande admiration et de mon immense affection.

A mon Père,

Pierre TOURNANT, Docteur en Médecine,
A.I.H.P.
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Paris,
Médecin Chef du Service de Pneumologie de
l'Hôpital de Compiègne et du Centre Départemental
de Chirurgie Thoracique de l'Oise,

dont la vie professionnelle reste
pour moi le plus bel exemple.

A ma Mère,

En témoignage de ma grande affection filiale.

A mes Beaux-Parents,

Qu'ils trouvent ici l'expression de
ma sincère gratitude pour tout ce
qu'ils ont fait pour moi.

A mes Fils,

A mes Frères,

A tous les Miens,

A mes Amis

A Notre Maître, le Professeur André MEYER

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Boucicaut

qui a bien voulu nous faire bénéficier
de son admirable enseignement pneu-
mologique et qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter la prési-
dence de notre thèse.

En témoignage de notre respectueuse
admiration et de nos sentiments re-
connaissants.

A Notre Maître, le Professeur Agrégé Jacques LISSAC

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a apporté ses précieux
conseils au cours de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A Notre Maître, le Professeur J. TURIAF

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Pathologie Respiratoire à la
la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Bichat

Depuis notre arrivée dans son
service, nous bénéficions constam-
ment de l'enseignement d'une qualité
exceptionnelle qu'il nous prodigue.

En témoignage de notre admiration
respectueuse et de nos sentiments
reconnaissants.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur Maurice BARIETY
Monsieur le Professeur Pierre MOULONGUET
Monsieur le Professeur Henri REDON
Monsieur le Professeur René ISRAEL-ASSELAIN
Monsieur le Professeur Jean CATHALA
Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER
Monsieur le Professeur Raymond GARCIN
Monsieur le Professeur Robert DEGOS
Monsieur le Professeur Pierre MOLLARET
Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT
Monsieur le Professeur Roger COUVELAIRE
Monsieur le Professeur Maurice AUBRY
Monsieur le Docteur Raymond JAME
Monsieur le Docteur Henri THBAULT
Monsieur le Docteur Jean-Loup ACCARD

Qu'ils veuillent trouver ici le témoignage
de notre reconnaissance.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - ETUDE ANALYTIQUE DES SIX CAS PERSONNELS

III - CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

1 - Infections respiratoires aiguës

- a) - La bronchite aiguë
- b) - La pneumopathie aiguë
- c) - La broncho pneumonie
- d) - L'abcès du poumon
- e) - Les manifestations pleurales
- f) - L'étude bactériologique

2 - Bronchopathies chroniques et dilatations des bronches

3 - Insuffisance respiratoire chronique.

IV - AUTRES ELEMENTS CLINIQUES DE DIAGNOSTIC

1 - Les manifestations digestives

2 - Les manifestations cutanées

3 - Les manifestations rhumatismales

4 - La splénomégalie.

V - ELEMENTS BIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC

1 - L'hémogramme

2 - La vitesse de sédimentation

- 3 - La protéinémie
- 4 - L'électrophorèse
- 5 - L'immuno-électrophorèse
- 6 - L'étude immunologique

VI - INCIDENCES THERAPEUTIQUES

- 1 - L'antibiothérapie
- 2 - Les gamma-globulines
- 3 - Les vaccinations
- 4 - Traitement de la dilatation des bronches
- 5 - Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique
- 6 - La splénectomie.

VII - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Sous le terme d'immunoglobulines on définissait avec HEREMANS les différentes globulines sériques ayant des propriétés anticorps. Depuis TISELIUS en 1939, on savait que les anticorps appartenaient à la fraction des globulines qui migrent lentement, c'est-à-dire aux gamma-globulines. L'apport d'une méthode de fractionnement immunologique aux principes de l'électrophorèse permit, à la suite des travaux de GRABAR et WILLIAMS, la dissociation très fine des globulines du sérum et en particulier des immuno-globulines, considérées actuellement comme étant les protéines sériques et urinaires ayant une antigénicité et une structure comparables à celles des anticorps.

Le sujet de notre étude porte sur les carences en immuno-globulines.

Cette carence en immuno-globulines peut être globale et réaliser l'agamma-globulinémie. Le taux de gamma-globulines est alors par définition inférieur à 1 gramme par litre. Elle peut ne porter que sur un ou deux types d'immuno-globulines et réaliser la dysgamma-globulinémie ou carence dissociée en immuno-globulines. Les autres immuno-globulines sont alors quantitativement normales ou augmentées.

C'est BRUTON, en 1952, qui rapporte le premier cas d'agamma-globulinémie chez un enfant de 8 ans présentant des infections pneumococciques à répétition. L'action remarquable du traitement substitutif par les gamma-globulines a permis d'établir une relation étroite entre le déficit immunitaire et les manifestations infectieuses. En 1954, SANFORD décrit la première observation d'agamma-globulinémie chez l'adulte. Depuis, les observations se sont multipliées, surtout chez l'enfant. Actuellement, c'est à une trentaine que l'on peut évaluer le nombre de publications françaises d'agamma-globulinémie chez l'adulte. Quant aux observations de carence dissociée en immuno-globulines, elles sont beaucoup plus rares.

Nous nous intéressons dans ce travail aux manifestations respiratoires provoquées par le déficit en immuno-globulines chez l'adulte. Nous présentons 6 cas personnels de carence en immuno-globulines réunis dans le service de pneumologie de l'Hôpital BOUCICAUT (Professeur André MEYER). 5 cas concernent des agammaglobulinémies. Les manifestations respiratoires y sont toujours prédominantes et s'accompagnent dans 2 cas d'insuffisance respiratoire sévère. Le sixième cas est lié à un déficit isolé en IgAglobuline. Les manifestations bronchopulmonaires rencontrées méritent d'être rattachées aux troubles immunitaires.

oOo

- II -

ETUDE ANALYTIQUE DES SIX CAS PERSONNELS

- OBSERVATION n° 1 - de Monsieur BOU..... Guy, né en février 1932

C'est à l'occasion du cinquième épisode d'une pneumopathie aiguë récidivante, à l'âge de 12 ans que le malade est adressé à l'hôpital Boucicaut.

L'histoire de la maladie semble débiter à l'âge de 11 ans par une succession de bronchopneumopathies aiguës survenant au décours d'une rougeole, suivie d'une coqueluche sévère.

Dans les antécédents, il est cependant noté une sensibilité particulière aux infections bronchiques et des voies aériennes supérieures (rhinites et pharyngites surtout) ayant conduit à l'ablation des amygdales et des végétations à 6 ans, une congestion pulmonaire à 8 ans et de fréquentes poussées dysentériques associant diarrhée et douleurs abdominales avec coliques.

Ces poussées d'infection respiratoire aiguë se succèdent à un rythme accéléré et en moins d'un an, de Mars 1944 à janvier 1945, l'enfant fait 9 rechutes fébriles, calmées toujours de façon spectaculaire par la Pénicilline. Un bronchogramme lipiodolé met alors en évidence des dilatations cylindriques de l'arbre bronchique gauche.

En 1948, en quatre ans, le malade en est à son 32ème épisode de bronchopneumopathie aiguë.

La pneumopathie est bilatérale dans 15 % des cas, atteint le côté droit dans 25 % des cas et le côté gauche dans 60 % des cas.

Les germes les plus fréquemment retrouvés sont le staphylocoque pathogène et le pneumocoque.

A 15 ans, diphtérie, sans gravité particulière.

A 16 ans, virage spontané des réactions cutanées à la tuberculine.

A 17 ans, hydarthrose bilatérale du genou, d'évolution prolongée.

A 19 ans, furonculose de la nuque qui disparaît lentement en trois mois. Le malade garde alors une sensibilité particulière aux furoncles.

A 20 ans, à la suite d'une altération importante et rapide de l'état général avec asthénie, amaigrissement, syndrome douloureux pré-cordial, dyspnée d'effort, découverte d'un syndrome péricardique associé à un épanchement pleural bilatéral. La ponction pleurale exploratrice ramène alors un liquide citrin, riche en lymphocytes et contenant 23 grammes d'albumine par litre. La numération formule sanguine est normale, l'expectoration muco-purulente contient une flore polymicrobienne, riche en cocci, sans prédominance de pneumocoques. Le contrôle électro-cardiographique ne montre que des altérations péricardiques.

La cuti-réaction est positive. Malgré l'absence de preuve bactériologique, cette polysérite est considérée comme tuberculeuse et le malade est envoyé plusieurs mois en maison de repos.

A 21 ans, nouvelle atteinte de furonculose, suivie d'une poussée diarrhéique importante, avec présence de *Lamblia* à l'examen des selles.

A 22 ans, otite droite.

Les épisodes infectieux pulmonaires restent toujours extrêmement fréquents et remarquablement sensibles à la Pénicilline. Il persiste une sensibilité digestive particulière avec intolérance alimentaire et diarrhées faciles.

C'est à cette époque, c'est-à-dire à l'âge de 22 ans, que le diagnostic d'agamma-globulinémie est porté à l'hôpital des Enfants Malades (Service du Professeur JULIEN MARIE).

Le malade reçoit alors une injection mensuelle de 10 ml de gamma-globulines à 10 % pendant six mois, qui ne semble pas modifier la fréquence et l'intensité des épisodes infectieux.

A 29 ans, rhinorrhée purulente à l'occasion de laquelle est découverte une sinusite ethmoïdo-maxillaire bilatérale, ayant provoqué une nouvelle poussée infectieuse pulmonaire.

A partir de cette époque les épisodes infectieux deviennent plus rares, enrayés immédiatement par la prise d'antibiotique à large spectre et ne nécessitent plus d'hospitalisation.

A 31 ans, fait une seconde fois les oreillons trois semaines après les oreillons de son fils. La même année, fait pour la seconde fois la rougeole, huit jours après celle de son fils.

A 33 ans, zona intercostal.

Une nouvelle série de gamma-globulines, dont on ignore la dose et le rythme, est alors entreprise. Devant l'absence d'amélioration clinique et de modification électrophorétique, le lendemain et deux semaines après l'injection, le malade cesse le traitement au bout de quelques mois.

Au total, il s'agit d'un malade atteint depuis l'enfance d'une extraordinaire facilité aux infections, qu'elles soient aériennes, cutanées ou digestives, imposant la prise d'antibiotique à la moindre alerte, afin d'éviter l'évolution vers le tableau infectieux sévère.

En avril 1967, un contrôle clinique et biologique donne les résultats suivants :

Etat général assez satisfaisant. Examen pleuro-pulmonaire subnormal. Persistance d'une bronchorrhée muco-purulente quotidienne. Aucun signe clinique ou électrique de surcharge cardiaque droite. Absence d'hépto-splénomégalie. Aires ganglionnaires superficielles libres.

Réactions de déviation du complément pour les virus de la grippe, APC, ornithose, psittacose, lymphogranulomatose vénérienne : négatives. Réactions de Wasserman-Kahn-Ménicke : négatives. Vitesse de sédimentation : 3 - 7 - 54. Numération globulaire : 4.800.000 globules rouges/mm³, 8.400 globules blancs /mm³ avec 71 % de polynucléaires neutrophiles, 5 % de polynucléaires éosinophiles, 22 % de lymphocytes, et 2 % de monocytes.

Protides totaux : 63 g par litre. Albumine : 78 %. Globuline : 22 % ; A l'électrophorèse du sérum les gamma-globulines ne sont pas vues sur le diagramme.

L'immuno-électrophorèse ne met pas en évidence de lignes d'IgA et IgM globuline confirmée à l'aide d'immunsérum spécifique.

Il existe une très forte diminution des IgG globulines qui sont inférieurs à 600 gammas par ml et une augmentation de la β 1C-globuline et de l' α 2 macro-globuline.

La réaction de Sia est négative. La recherche de cryoglobuline est négative.

Protéinurie : 0,08 g. par litre. L'électrophorèse en gélose des urines concentrées ne montre aucune anomalie (Docteur DANON).

Dosage des iso-héماغglutinines naturelles anti A et anti B effondré, inférieur à 50.000 UN₄ (2 à 4.000.000 U. chez un sujet nor-

mal). L'exploration fonctionnelle respiratoire montre une diminution de la capacité vitale à 3,090 litres (Théorique : 4 litres), avec légère diminution du rapport Tiffeneau à 71 %. Le rapport VR/CT est normal à 27 %. Il n'y a pas de trouble de la diffusion pulmonaire.

- Enquête familiale :

Enfant unique,

Mère bien portante. Un frère et une soeur bien portants.

Père décédé accidentellement. Deux frères bien portants, un autre frère décédé pendant la guerre.

Grands parents maternels décédés de néoplasie.

Grands parents paternels non connus.

Un seul fils de 12 ans bien portant. Aucune sensibilité particulière aux infections.

Aucun diagramme électrophorétique n'a pu être pratiqué par suite d'une absence totale de coopération de la famille.

- EN CONCLUSION, il s'agit d'un malade atteint d'agamma-globulinémie profonde chez qui des infections respiratoires à répétition sont dominantes et sévères et comprennent surtout des pneumopathies aiguës à pneumocoques et à staphylocoques pathogènes. Des dilatations bronchiques ont été mises en évidence à l'âge de 13 ans. Ces infections respiratoires après 20 ans d'évolution n'ont cependant pas entraîné d'insuffisance respiratoire majeure. A ces infections respiratoires, il faut ajouter une sensibilité particulière aux infections cutanées, digestives et des voies aériennes supérieures.

L'atteinte rhumatismale ne s'est manifestée qu'une fois par une hydarthrose bilatérale du genou. Le diagnostic d'agamma-globulinémie n'a été établi que tardivement, à l'âge de 23 ans, soit 13 ans après le début des pneumopathies aiguës récidivantes. L'anbitiothérapie a toujours agi remarquablement sur ces infections fébriles. La gamma-globulinothérapie n'a pas été suffisamment essayée pour juger de son efficacité dans ce cas.

- OBSERVATION N° 2 - de Madame HER... Bernadette, née en
Mai 1914

L'histoire de la maladie semble débiter à l'âge de 25 ans par des bronchites fébriles fréquentes, surtout hivernales.

En 1946, à 32 ans, la malade est atteinte de bronchorrhée purulente survenant chaque hiver, se prolongeant plusieurs mois et s'accompagnant de rhinorrhée purulente.

En quelques années s'installe une dyspnée d'effort progressive.

En 1956, à 42 ans pneumopathie subaiguë traînante, se prolongeant plusieurs mois malgré l'antibiothérapie.

A 45 ans, devant la fréquence des arrêts de travail provoqués par les infections respiratoires à répétition, la malade est obligée de cesser toute activité professionnelle.

Un examen endoscopique pratiqué alors montre des bronches très inflammatoires, sans signe de compression.

A la bronchographie lipiodolée, existence de dilatations bronchiques cylindriques et ampullaires bilatérales au niveau des segments basaux.

En juillet 1960, otite purulente.

En Janvier 1961, nouvelle otite associée à une sinusite purulente.

En Mars 1961, nouvelle pneumopathie fébrile sévère, nécessitant l'hospitalisation. Il existe une expectoration purulente abondante de 130 ml par 24 heures. L'examen montre un important encombrement broncho-pulmonaire bilatéral. Coeur : normal - tension artérielle : 11 - 7. Il n'y a pas de splénomégalie. Il existe de petites adénopathies inguinales bilatérales, indolores, mobiles, anciennes.

La cuti-réaction est négative, l'intra-dermo réaction à 50 unités est positive. L'examen de la flore pratiqué après huit jours d'antibiothérapie ne montre que la présence d'entérocoques.

Il existe 4.480.000 globules rouges par mm³ et 10.800 globules blancs par mm³ avec 66 % de polynucléaires neutrophiles.

La radiographie pulmonaire montre l'existence d'une opacité floconneuse, non homogène des deux bases, prédominant à gauche.

Après deux mois de pénicillinothérapie, l'état général et fonctionnel respiratoire est satisfaisant. Une exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée alors met en évidence un déficit ventilatoire avec C.V./C.V. théorique à 62 % et un test de Tiffeneau à 64 %.

En octobre 1961, reprise des troubles diarrhéiques infectieux.

En Novembre, péritonite appendiculaire.

En mai 1962, pleurésie purulente gauche s'accompagnant d'un état infectieux marqué. La ponction pleurale ramène un liquide purulent contenant du pneumocoque.

A cette occasion, décompensation cardiaque avec tachycardie, cardiomégalie, hépatomégalie douloureuse, reflux hépato-jugulaire, oedème des membres inférieurs. V.S. : 14 - 32 - 103. Numération globulaire : 13.100 globules blancs par mm³ avec 87 % de polynucléaires neutrophiles.

Etant donné la persistance d'un épanchement en plèvre cloisonnée, un drainage chirurgical est nécessaire. Surinfection de l'orifice de pleurectomie par du pyocyanique. Reprise de la diarrhée, avec cependant coproculture négative. Urines troubles avec présence de proteus à l'uroculture.

Apparition alors de troubles psychiques avec délire mégalomaniaque conduisant à l'hospitalisation en service spécialisé en Mai 1963.

C'est au décours de ces surinfections, à l'âge de 49 ans, qu'une électrophorèse permet de constater l'absence de gamma-globulines dans le sérum, confirmée à plusieurs reprises.

En Septembre 1963, nouvelle diarrhée fébrile avec deshydratation et dénutrition.

Pendant l'hiver 1963 - 1964, les troubles infectieux respiratoires deviennent permanents et la malade reste alitée pendant plusieurs mois.

En Avril 1965, nouvelle diarrhée liquide importante, incoercible, non sanglante. La numération formule sanguine est alors à 14.000 globules blancs par mm³ avec 74 % de polynucléaires neutro-

philes. Protides totaux : 73 g. par litre, avec 0,5 % de gamma-globulines à l'électrophorèse.

En Mai 1965, nouvelle poussée de bronchorrhée purulente avec présence de staphylocoque pathogène dans l'expectoration et culture positive pour le bacille de Koch (c'est la première fois).

Une thérapeutique par les gamma-globulines est alors entreprise à partir de cette époque à raison de 5 ml tous les mois. Après un an de traitement, il ne semble pas qu'il y ait eu un quelconque résultat favorable quant à la fréquence des épisodes infectieux respiratoires ou digestifs.

En Octobre 1966, nouvelle hospitalisation pour syndrome infectieux respiratoire sévère avec importante altération de l'état général. La malade pèse alors 28 Kg. Il existe une hyperleucocytose à 14.200. Malgré une réanimation électrolytique et une antibiothérapie intensive, la malade décède dans un tableau cachectique et infectieux sévère.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

Une étude sérique pratiquée en Juin 1956 a permis de donner les résultats suivants (Docteur DANON) :

A l'immuno-électrophorèse, nette augmentation de l' α_1 -globuline et de l'haptoglobine. Augmentation modérée de l' α_2 -macroglobuline. Diminution des IgA et des IgM globulines dont la ligne de précipitation n'est pas vue sur le diagramme. Diminution des IgG globulines; des traces sont révélées sur l'immuno-électrophorèse. Les autres fractions protéiques révélées par l'immunsérum sont sensiblement normales.

Le dosage des IgG globulines est de 770 gammas par ml. (valeur normale : 12 à 14 mg par ml).

Recherche de facteurs anti-gamma-globulines : négative.

Recherche des antistaphylo-lysines : 0 unité.

Recherche des antistreptolysines : 20 unités.

Dosage des iso-hémagglutinines (Professeur SALMON) :

anti A : 61.000 (valeur normale supérieure ou égale à 2.000.000)

anti B : 68.000 (valeur normale supérieure ou égale à 700.000).

La protéinurie est à 0,8 g. par litre.

L'étude des urines concentrées 200 fois n'a pas montré d'anomalie des immuno-globulines".

- Enquête Génétique :

Mère décédée à 65 ans de bronchite chronique.

Père décédé à 80 ans.

13eme d'une famille de 18 enfants. Neuf enfants sont morts dans la petite enfance de "méningite", un autre de mort accidentelle, un autre à 58 ans de "cardiopathie".

Actuellement sept enfants vivants : un seul aurait des troubles gastriques.

Une fille de 34 ans qui a un enfant de 10 ans en bonne santé.

Un fils de 32 ans syphilitique.

Aucune étude sérique n'a été pratiquée.

- EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une malade présentant depuis l'âge de 25 ans, des épisodes infectieux sévères à répétition, à la fois digestifs et respiratoires. Des dilatations des bronches ont été mises en évidence à l'âge de 46 ans.

Ces troubles sont liés à un déficit total en gamma-globuline dans le sérum.

Il n'a jamais été observé au cours de l'évolution de splénomégalie; de discrètes adénopathies ont été perçues. Il n'y a jamais eu d'infection cutanée particulière, ou de manifestations articulaires. Les gamma-globulines données à doses modérées pendant un an, n'ont eu aucune action.

- OBSERVATION n° 3 - Madame FAD... Louise, née en juillet 1902

L'histoire de la maladie semble débiter en 1956 à l'âge de 54 ans, par l'apparition d'épisodes bronchiques récidivants, associés à une altération de l'état général, entraînant un amaigrissement de 10 kg en un an.

En dehors d'un asthme infantile ayant disparu à 17 ans, aucune maladie infectieuse n'est retrouvée dans les antécédents.

Ces épisodes infectieux respiratoires deviennent plus fréquents, plus intenses, avec température à 40°, toux, expectoration purulente non fétide et hyperleucocytose à polynucléose.

En Juin 1958, à 57 ans, à l'occasion d'un épisode infectieux particulièrement sévère, découverte d'une pneumopathie de la base droite, avec image radiologique de condensation lobaire moyenne et inférieure droite.

A l'examen, il n'est pas retrouvé de splénomégalie, ni d'infection cutanée ou digestive particulière. Les aires ganglionnaires superficielles sont libres.

L'intra-dermo-réaction à 10 unités est négative, à 50 unités positive.

L'examen de la flore montre de nombreux germes Gram négatif (non identifiés) et des entérocoques.

Vitesse de sédimentation : 35 - 58 - 95. Numération globulaire : 4.000.000/mm³ de globules rouges et 5.700/mm³ de globules blancs, avec 63 % de polynucléaires neutrophiles.

L'examen bronchoscopique montre un aspect inflammatoire diffus de l'arbre bronchique droit. Il existe une sténose partielle de la lobaire supérieure droite, une sténose totale de la lobaire moyenne. Il n'y a pas de néoformation endobronchique.

La bronchographie lipiodolée montre une injection parfaitement normale du lobe supérieur droit, mais des dilatations cylindriques des bronches lobaire moyenne et basale droite.

L'examen fonctionnel ne montre pas d'insuffisance respiratoire. Il existe seulement une sensibilité particulière à l'acétyl-choline.

Durant l'hiver 1959 - 1960, plusieurs épisodes respiratoires fébriles se succèdent.

En février 1960, à l'occasion d'un syndrome infectieux particulièrement sévère, apparition d'une pleuro-pneumopathie de la base droite.

L'examen du liquide pleural révèle la présence de 34 g. d'albumine par litre, et de 50 % de lymphocytes, 20 % de polynucléaires éosinophiles, des cellules endothéliales et quelques éléments en plaques suspects de malignité.

Vitesse de sédimentation : 20 - 50 - 120. La numération formule sanguine est normale.

L'examen bronchoscopique donne le même aspect inflammatoire qu'en juin 1959, avec sténose de la lobaire moyenne.

La fonction respiratoire est normale, avec la même hypersensibilité à l'acétyl-choline.

En Mars 1963, nouvel épisode infectieux respiratoire avec toux, expectoration purulente de 100 ml par jour, image de condensation parenchymateuse de la base droite, s'accompagnant d'une grosse altération de l'état général et de diarrhées très liquides, nécessitant une nouvelle hospitalisation.

L'examen des muqueuses digestives met en évidence une macroglossie, une stomatite et une anite mises sur le compte d'un abus d'antibiotiques, ainsi que la diarrhée. La malade en effet utilise depuis plus de six mois des antibiotiques de façon à peu près continue, dès qu'elle sent venir une poussée d'infection bronchique, qui se répète alors très souvent.

Il n'y a pas de splénomégalie.

Vitesse de sédimentation : 24 - 52 - 120. La numération globulaire ne montre que 20 globules blancs par mm³.

Protides totaux : 45 g par litre.

L'électrophorèse fait découvrir une agammaglobulinémie :
 Albumine : 59 %, Globuline : $\alpha_1 = 11 \%$, $\alpha_2 = 16 \%$, $\beta = 14 \%$,
 $\gamma = 0 \%$.

L'immuno-électrophorèse (Hôpital de la Salpêtrière) confirme une "forte diminution des gamma-globulines qui, révélées par un sérum anti-gamma-spécifique, sont immunologiquement normales".

Alors que disparaît progressivement l'opacité parenchymateuse de la base droite, apparaît dans la région para-hilaire droite une opacité excavée, avec niveau liquide. Il s'agit d'un abcès à staphylocoques pathogènes.

La formule sanguine remonte à 18.300 globules blancs par mm³ avec 84 % de polynucléaires neutrophiles.

En septembre 1964, syndrome pleural gauche nécessitant une nouvelle hospitalisation.

Le liquide pleural citrin montre la présence de 40 g par litre d'albumine, avec 90 % de polynucléaires.

A l'expectoration, présence de staphylocoques pathogènes. Au 6ème jour, apparition d'une vomique abondante de 250 ml, fétide, contenant du staphylocoque pathogène.

Malgré le traitement comprenant antibiotique, transfusions et gamma-globulines, nouvelle vomique de 500 ml avec importante altération de l'état général.

Devant la persistance de la fistule broncho-pleurale, la malade subit alors une pleurectomie totale de la poche et une résection d'un secteur postéro-externe du lobe inférieur, portant sur la fistule.

En novembre 1964, nouvelle intervention sur empyème résiduel, fistule, bronche segmentaire n° 9, et ostéite pariétale.

La myoplastie ne tient pas, une suppuration anaérobie s'installe. Le lobe inférieur se nécrose. Malgré l'état précaire de la malade, on pratique une lobectomie inférieure gauche, une résection de Scheede à la demande en face de la poche, une thoracoplastie supérieure.

La malade décède en décembre 1964 dans un tableau infectieux sévère.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

- Enquête familiale :

Mariée, deux filles bien portantes actuellement, qui ont fait chacune une pleurésie dans l'enfance.

Aucun diagramme électrophorétique n'a été pratiqué.

- EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une femme qui présente depuis l'âge de 56 ans des troubles infectieux respiratoires sévères et récidivants, comprenant des bronchopathies et des pleuro-pneumopathies en rapport avec une dilatation bronchique, mise en évidence à l'âge de 58 ans.

C'est au décours de la complication de l'une de ces pleuro-pneumopathies que la malade décède dans un tableau infectieux particulièrement grave. L'agamma-globulinémie a été découverte quatre ans après le début des troubles infectieux.

ooooo

- OBSERVATION n° 4 de Madame DE OLI... Nicole, née en 1935

C'est à l'occasion d'une poussée d'insuffisance cardio-respiratoire en décembre 1966 que la malade est hospitalisée dans le service de réanimation (Professeur Agrégé LISSAC) alors que le diagnostic d'agamma-globulinémie venait d'être posé.

L'histoire de la maladie semble remonter à l'âge de cinq ans.

La première enfance en effet s'est passée normalement : il ne semble pas qu'il y ait eu alors d'infection pulmonaire, cutanée ou digestive particulière. L'enfant a reçu les vaccinations D.T.T.A.B. B.C.G. et variole. Cependant la cicatrice de la vaccination anti-variolique n'est pas retrouvée et la revaccination à l'âge de 19 ans ne donne pas de réaction.

C'est à 5 ans que débute, à la suite d'une coqueluche sévère ayant entraîné d'importants troubles psychiques avec délire, une série d'épisodes bronchiques fébriles durant une quinzaine de jours et se répétant chaque hiver.

Vers l'âge de 10 ans, varicelle, rougeole et oreillons apparaissent successivement sans gravité particulière. L'amygdalectomie et l'adénoïdectomie sont pratiquées ensuite.

A 12 ans, parathyphoïde B, Adénite droite traitée par radiothérapie. Cure à Cauterets en 1947, 1948, 1949.

De 12 à 18 ans, les bronchites hivernales restent fréquentes et s'accompagnent de sinusite maxillaire bilatérale avec rhinorrhées purulentes.

A 16 ans, à la suite d'une primo-infection, séjour de trois mois en préventorium.

A 20 ans, pleurésie droite traitée six mois en sanatorium par P.A.S. et Isoniazide.

A cette époque, apparition d'un syndrome diarrhéique important durant une quinzaine de jours.

A 22 ans, furonculose des mains (18 furoncles).

A 26 ans, grossesse normale. Accouchement sans incident. Suites de couches simples.

Durant l'hiver 1961 - 1962, broncho-pneumonie gauche sévère qui dure deux mois et s'accompagne de signes de défaillance cardio-respiratoire.

La bronchorrhée purulente devient alors permanente. La dyspnée d'effort apparaît (trois étages) et va s'aggraver progressivement, s'opposant aux activités professionnelles qui sont interrompues définitivement à l'âge de 29 ans.

A 27 ans, en 1963, apparition de localisations douloureuses polyarticulaires, durant une quinzaine de jours, avec rougeur, chaleur, gonflement au niveau des articulations. Les articulations des quatre membres sont atteintes en même temps, en particulier celles des genoux, des épaules et des doigts. La malade fait trois poussées successives.

A 29 ans, un bronchogramme lipiodolé met en évidence des bronchectasies cylindriques diffuses au niveau des lobes inférieurs moyen et lingulaire.

A 30 ans, hospitalisation (Service du Professeur BROCARD) pour défaillance respiratoire survenant à la suite d'une surinfection bronchique sévère. La capacité vitale est de 1 l, 650 (Théorique : 2 l, 800) Le test de Tiffeneau est abaissé à 42 %.

A 31 ans, au début de l'année 1966, nouvelle décompensation respiratoire avec poussée d'insuffisance cardiaque. Une électrophorèse alors demandée permet de découvrir une hypo-gamma-globulinémie avec 3 % de gamma-globulines. La malade reçoit 30 ml de gamma-globulines à 10% par mois pendant deux mois, sans en tirer profit et le traitement est cessé.

En mai 1966, nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque avec pouls à 110, hépatomégalie importante et douloureuse, reflux hépato-jugulaire, oedèmes des membres inférieurs, signe de Harzer.

Les signes radiologiques et électriques mettent en évidence une hypertrophie ventriculaire droite importante.

La capacité vitale ne s'est guère modifiée à 1 l, 590. Le test de Tiffeneau est à 37 %. Le rapport VR/CT est augmenté à 55 %.

En novembre 1966, importante surinfection bronchique fébrile avec bronchorrhée purulente de 150 ml par jour, mal jugulée par les antibiotiques, et poussée d'insuffisance ventriculaire droite rebelle au traitement. L'électrophorèse confirme alors l'hypo-gamma-

globulinémie inférieure à 1 %. C'est devant la non amélioration des signes respiratoires et cardiaques que la malade est transférée dans le service de réanimation.

A son entrée dans le service, malade consciente, pâle, très angoissée, présentant une cyanose des lèvres et des extrémités. Il existe une dyspnée avec orthopnée. La fréquence respiratoire est à 36. Il n'y a pas de flapping tremor, pas de sueurs. L'asthénie paraît considérable. La toux est difficile, mais efficace ramenant une expectoration épaisse, peu abondante, purulente avec de petits filets rosés.

Il n'existe pas d'hippocratisme digital.

Bruit de galop apexien. Eclat de B2 très net au foyer pulmonaire. Signe de Harzer. Hépatomégalie importante et douloureuse. Reflux hépato-jugulaire. Jugulaires turgescents. Oedèmes importants des deux membres inférieurs, blancs, mous, indolores prenant le godet.

Splénomégalie importante dure, indolore. Aires ganglionnaires libres.

La $Sa O_2$ est abaissée à 60 % alors que la $P_a CO_2$ est normale à 40 mm de mercure.

Vitesse de sédimentation : 5 - 10 - 82. Cholestérol : 0,90 g. par litre. Estérifié : 0,50 g par litre. Protides totaux : 57 g par litre. Sérine : 47 g par litre. Globuline : 10 g par litre.

L'immuno-électrophorèse (Docteur DANON, Laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN), montre une hypo-gamma-globulinémie très profonde. "Diminution des IgA, des IgM, et des IgG globulines. "Seules des traces d'IgG globulines sont notées sur le diagramme. Importante augmentation de l'haptoglobine. Autres fractions protéiques sensiblement normales".

Le dosage de ces immuno-globulines est le suivant :

IgG = 1360 gammas/ml

IgM = 860 gammas/ml

IgA = traces non calculables.

A l'électrophorèse des urines, présence d'albumine, d' α_2 de β_1 , de β_2 et de traces de gamma-globulines. Il n'y a pas de paraprotéine à l'immunélectrophorèse.

Recherche de facteurs antinucléaires : négative. Réaction de Waaler-Rose négative. Réaction au latex négative. Dosage des anti-streptolysines : 20 unités. Recherche des anticorps typhiques et para-typhiques : négative.

L'expectoration montre une flore abondante contenant des entérocoques, des staphylocoques non pathogènes, des pyocyaniques et de nombreux polynucléaires altérés.

La radiographie pulmonaire ne montre aucune opacité parenchymateuse ou pleurale expliquant la décompensation actuelle. Il n'existe qu'une simple majoration de la trame broncho-vasculaire. Le coeur est gros avec débord droit de l'oreille droite, allongement de l'arc inférieur droit et grosses artères pulmonaires, en faveur d'une hypertrophie dilatation auriculaire et ventriculaire droite. La radiographie des sinus montre une opacité irrégulière au niveau du sinus maxillaire gauche.

L'électrocardiogramme confirme l'existence d'une hypertrophie ventriculaire droite.

On est donc en présence d'une insuffisance cardio-respiratoire installée progressivement à la suite de nombreuses infections pulmonaires et bronchiques sévères et récidivantes, remontant à l'enfance et ayant entraîné des dilatations bronchiques. La gêne fonctionnelle est apparue en 1961 au décours de la grossesse. L'agammaglobulinémie a été découverte en février 1966, à l'âge de 31 ans.

Après un séjour de quatre semaines en réanimation, la saturation en oxygène du sang artériel atteint 81 % avec un hématoците à 46 %. Les oedèmes disparaissent progressivement. L'hépatomégalie régresse considérablement. Une thérapeutique substitutive par les gamma-globulines est alors instituée suivant le schéma ci-contre.

Dès la première injection de gamma-globulines le 12 janvier 1967, la malade fait un choc très important : c'est au cours de l'injection de gamma-globulines que la malade ressent soudainement une impression étrange de cheveux qui se dressent sur la tête. Il existe alors une constriction thoracique intense qui envahit progressivement les poumons de bas en haut pour atteindre la gorge. La malade a l'impression d'étouffer. Il existe une polypnée superficielle intense. Le teint devient pâle, grisâtre avec cyanose des extrémités. La malade perd conscience quelques minutes, le temps d'instaurer le traitement d'urgence (oxygène, respiration artificielle thoracique, hydrocortisone intra-veineux, adrénaline). Au retour de la conscience, crise d'agitation psychique avec délire. Maux de tête violents. Vertiges. Frissons intenses.

DATES	INJECTIONS DE GAMMA - GLOBULINES	ELECTROPHORESE Taux des gamma - Globulines	ACCIDENTS
11.12.66		: 1 ¹⁰ %	
10.1.67		: 2 %	
12.1.67	16 ml *		Choc au 16è ml
17.1.67		: 2 %	
1.2.67	10 ml *		
7.2.67		: 2 %	
11.2.67	10 ml *		
13.2.67		: 3 %	
20.2.67		: 3 %	
21.2.67	10 ml *		
23.2.67		: 1 %	
1.3.67		: 3 %	
2.3.67	10 ml *		
10.3.67	20 ml *		
11.3.67		: 7 %	
14.6.67		: 3 %	
20.6.67	10 ml *		
5.7.67		: 1 %	
19.7.67	10 ml *	: traces	
2.8.67		: traces	
5.8.67	10 ml **		
17.8.67	20 ml **	: traces	
28.8.67	20 ml *	: traces	
1.9.67		: traces	
8.9.67	5 ml *	: traces	Choc au 5 è ml
12.9.67	13 ml *		Choc au 13è ml
16.9.67		: traces	
19.9.67	8 ml **		
24.9.67	8 ml **		
29.9.67	8 ml **		
4.10.67	10 ml ***		
9.10.67	10 ml ***		
14.10.67	10 ml ***	: 3 %	
23.10.67	10 ml ***		
30.10.67	6 ml ***		Choc au 6ème ml
6.11.67	8 ml ***		
13.11.67	0,5 ml ***		Choc à 0,5 ml
15.11.67		: 2 %	
24.11.67	10 ml ***		
22.12.67	10 ml ***		
28.12.67		: 0 %	
5.1.68	0,5 ml ***		Choc à 0,5 ml
19.1.68	10 ml ***		
22.1.68		: 0 %	
26.1.68	10 ml ***		
6.2.68	10 ml ***		
13.2.68	10 ml ***		
14.2.68		: 0 %	
19.2.68	10 ml ***		
26.2.68	10 ml ***		
4.3.68	10 ml ***		
6.3.68		: 7 %	
15.3.68	10 ml ***		
25.3.68	10 ml ***		
27.3.68		: 0 %	
1.4.68	10 ml ***		
12.4.68	4 ml ***		Choc au 4è ml

* : GAMMA-GLOBULINES humaines d'origine placentaire à 16,5 % - Laboratoires DIAMANT (Diammaglobulines)

** : GAMMA-GLOBULINES humaines d'origine placentaire à 10 % - (Institut Merieux)

*** : GAMMA-GLOBULINES humaines plasmatiques à 16,5 % du C.N.T.S.

Tous ces signes vont disparaître progressivement en quelques heures, suivis d'une grande lassitude qui persistera pendant vingt-quatre heures.

Pour essayer d'éviter la reproduction de ce malaise toutes les précautions ont été prises : Aspiration répétée de la seringue pour s'assurer que l'injection se fait bien en dehors d'un vaisseau, injection très lente durant une vingtaine de minutes pour 10 ml, introduction par voie veineuse de 25 mg de Soludécadron dans les minutes qui précèdent l'injection.

Malgré cela, ce choc impressionnant s'est reproduit six autres fois au cours des 37 injections que la malade a reçues et s'est déroulé toujours identique à lui même, si bien que la malade le sent venir dans les quelques secondes qui précèdent.

Malgré la relative fréquence des chocs et le risque encouru les injections ont été poursuivies. Les doses n'étaient pas toujours très élevées, et les intervalles entre les injections parfois irréguliers. Cependant cette gamma-globulinothérapie n'a pas amené d'amélioration clinique fonctionnelle et biologique : l'antibiothérapie n'a pu être cessée sans recrudescence de la bronchorrhée purulente et de la dyspnée; les diagrammes électrophorétiques ne se sont pas modifiés après injections.

La malade passe six mois dans le Midi durant l'hiver 1967-1968 à distance du bord de la mer. Le climat du Midi plus sec a permis de noter une très nette amélioration de la dyspnée avec diminution de la bronchorrhée. Cependant malgré les injections répétées de gamma-globulines, tout arrêt des antibiotiques était suivi dans les 48 heures d'une nouvelle poussée d'infection bronchique.

La gamma-globulinothérapie a été cessée définitivement en Avril 1968 après le septième choc.

Actuellement l'état respiratoire reste stationnaire depuis 18 mois. La bronchorrhée muco-purulente est permanente malgré l'antibiothérapie continue, évoluant par poussée régressive, justifiant alors d'un nouvel examen de la flore. Les germes en cause sont variables : proteus, aérobacter, pyocyanique..... cependant le pyocyanique est retrouvé à chaque examen. Cette poussée infectieuse s'accompagne d'une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile atteignant 12.000 globules blancs par mm³, avec plus de 80 % de polynucléaires neutrophyles.

L'état fonctionnel montre toujours une importante diminution de la capacité vitale à 1 l, 110 (théorique : 2 l, 790) avec un test de Tiffeneau à 48 % et un rapport VR/CT à 61 %. La diffusion DCO est à 70 % de sa valeur théorique, avec un rapport DCO/ $\dot{V}$ à 23 %.

L'état cardiaque reste stable depuis 18 mois sous l'effet d'un traitement tonicardiaque d'entretien, associé à un régime désodé strict : les signes radiologiques et électriques ne se sont guère modifiés, montrant toujours une surcharge ventriculaire droite.

La saturation en oxygène du sang artériel est abaissée constamment autour de 80 % alors que la Pa CO_2 reste normale.

La rate est difficilement palpable, mais cependant perçue.

Aucune infection cutanée ou digestive, ni de manifestation articulaire particulière ces dernières années.

- Enquête familiale :

- Enfant unique.

- Mère bien portante. Diagrammes électrophorétique et immuno-électrophorétique normaux. Recherche de facteurs antinucléaires négative (Docteur DANON, octobre 1967). Pas de frère ni de soeur. Un seul cousin germain bien portant. Diagramme immuno-électrophorétique normal. Trois enfants bien portants.

- Père bien portant. Diagramme électrophorétique et immuno-électrophorétique normal. Recherche de facteurs antinucléaires négative. Deux frères bien portants, sans enfant. Pas de cousin germain.

- Fille unique, bien portante, en dehors de quelques rhinopharyngites banales chaque hiver. Diagramme électrophorétique et immuno-électrophorétique normal (Docteur DANON, Janvier 1967).

- EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une malade atteinte d'infections surtout respiratoires évoluant depuis l'enfance, ayant entraîné des dilatations bronchiques diffuses et une insuffisance respiratoire chronique sévère avec un retentissement cardiaque. Ces troubles sont liés à une diminution profonde des immuno-globulines. La découverte de cette carence en immuno-globulines a été faite tardivement, 26 ans après le début des troubles infectieux. La gamma-globulinothérapie entreprise au stade d'insuffisance respiratoire n'a entraîné aucune amélioration clinique ou biologique.

- OBSERVATION n° 5 de Monsieur EM... Maurice, né en 1928

L'histoire clinique de la maladie semble débiter à l'âge de 26 ans en 1954, date à laquelle, à la suite d'une très importante altération de l'état général s'accompagnant de signes fonctionnels respiratoires, une radio pulmonaire est demandée et le diagnostic de granulie pulmonaire est posé. Malgré l'absence de confirmation bactériologique, un traitement anti-tuberculeux de dix mois est institué comportant : Streptomycine, Isoniazide et P.A.S., suivi d'un placement de sept mois en maison sanatoriale. L'état général s'améliore alors considérablement. Les signes fonctionnels disparaissent. Le nettoyage radiologique est spectaculaire.

Cependant, c'est à partir de cette époque que vont apparaître une succession de bronchites et de pneumopathies, surtout hivernales, qui vont augmenter progressivement en fréquence et en intensité, et à 34 ans, à l'occasion d'une poussée particulièrement sévère avec importante bronchorrhée purulente conduire à l'hospitalisation.

Un examen bronchoscopique montre alors un aspect blanchâtre de tout l'arbre bronchique gauche, très évocateur de suppuration bronchique. La muqueuse bronchique droite paraît normale.

Le bronchogramme lipiodolé confirme l'existence de dilatations bronchiques intéressant les segments basaux et le segment de Nelson, au niveau de l'arbre gauche.

En Mars 1966, à 38 ans, syndrome diarrhéique sévère avec présence d'*Escherichia coli* et de staphylocoque pathogène résistant à tous les antibiotiques.

Les épisodes d'infection bronchique sont alors de plus en plus fréquents et réapparaissent dès que cesse l'antibiothérapie.

C'est en novembre 1966, sur la constatation d'une impossibilité de groupage sanguin, qu'une électrophorèse est demandée qui permet de découvrir une agamma-globulinémie.

Protides totaux : 59 g. par litre. Albumine : 46 g. Globuline : 13 g. avec : $\alpha 1 = 3 \%$, $\alpha 2 : 9 \%$ $\beta = 8 \%$ $\gamma = \text{traces}$.

Associées à une antibiothérapie et à une corticothérapie modérée, le malade reçoit alors des gamma-globulines d'origine placentaire à 10 % :

- 14 novembre 1966 : 10 ml
- 21 novembre 1966 : 10 ml
- 4 janvier 1967 : 10 ml
- Début février 67 : 10 ml
- Fin février 67 : 6 ml

Aucune amélioration n'est constatée.

En mars 1967, malade fatigué, amaigri, pesant 48 Kg pour une taille de 1 m 71, pâle, dyspnéique et légèrement cyanosé.

Il existe de petits furoncles au niveau de la région thoracique et de la face, d'apparition récente, que le malade attribue à la thérapeutique par les gamma-globulines.

A l'auscultation, nombreux râles d'encombrement bronchique, prédominant aux bases. Coeur régulier, bien frappé. Pouls : 88. Tension artérielle : 14 - 9. Pas de reflux hépato-jugulaire. Foie et rate non palpables. Aires ganglionnaires superficielles libres. Absence d'arthralgie.

Troubles digestifs comportant des accès diarrhéiques avec selles complètement liquides, souvent urgentes avec coliques sans caractère graisseux et cédant au traitement anti-infectieux. Une coproculture montre la présence de staphylocoques pathogènes.

Les radiographies digestives confirment le diagnostic de jéjunilo-ite.

Cuti négative.

A l'examen de la flore, présence d'en entérocoque et d'un staphylocoque pathogène.

A la radiographie pulmonaire, aspect réticulo-nodulaire dense des deux champs pulmonaires, plus marqué dans les régions hilaires et axillaires, avec image scissurale droite et comblement du sinus costo-diaphragmatique gauche. Cette image évoque un aspect de "fibrose pulmonaire".

La radiographie du cavum est normale.

La radiographie des sinus met en évidence une sinusite maxillaire bilatérale.

A la lymphographie, il existe sur les clichés tardifs un mauvais remplissage des chaînes iliaques primitives sans altération ganglionnaire spécifique et sans hypertrophie ganglionnaire.

Il s'agit surtout d'une pauvreté des chaînes à ce niveau. Les autres territoires sont normaux.

L'électrocardiogramme montre un axe à 60° . Il n'existe pas de signe de surcharge droite.

Vitesse de sédimentation : 7 - 20 - 72. Numération globulaire: Globules rouges : 5.000.000 /mm³. Globules blancs : 34.000 /mm³ avec 83 % de polynucléaires neutrophiles. Plaquettes : 335.000/mm³.

Hémostase normale. Protides totaux : 56 g. par litre. Albumine : 31 g., Globulines : 25 g, avec $\alpha_1 = 4\%$, $\alpha_2 = 12\%$, $\beta = 9\%$ $\gamma = 0\%$.

La réaction de Sia est négative. Il n'y a pas de cryoglobuline.

L'immuno-électrophorèse confirme la très importante diminution des IgA, IgM et IgG globulines. Seule la ligne de précipitation des IgG est très faiblement relevée (Professeur Agrégé SELIGMAN). Réactions de Waaler-Rose et au latex : négatives. Réaction de Paul et Bunnel : négative. Séro-diagnostic typho-para-typhoïdique : négatif.

A l'électrophorèse en gélose des urines : absence de para-protéine. L'examen des gaz du sang montre une saturation en oxygène abaissée à 86 % avec $P_{aO_2} = 54$ mm de mercure - $P_a CO_2 = 40$ mm de mercure. pH : 7,44.

L'exploration fonctionnelle montre un déficit ventilatoire extrême de l'ordre de 80 % à la fois restrictif par réduction des volumes pulmonaires avec une capacité vitale à 33 % de sa valeur théorique, et obstructif par bronchiolo-sténose, avec un test de Tiffeneau à 45 % inchangé par l'Aleudrine.

Le volume résiduel est très élevé à 65 % de la capacité totale, le signe du créneau est présent. Le temps de mixique est allongé à 4'15". Le capnigramme est altéré.

Des explorations digestives approfondies donnent les résultats suivants (Service du Professeur Agrégé J.J. BERNIER).

"Les selles sont d'un poids anormalement élevés, variant de 300 à 500 g. Il existe une hyperhydratation des selles avec 87 % d'eau, et une augmentation du débit des électrolytes fécaux atteignant des chiffres à peu près proportionnels de sodium et de Potassium, de l'ordre de 30 milliéquivalents par 24 heures.

"L'étude de l'absorption des sucres n'a pas montré d'anomalie. L'examen parasitologique a montré la présence d'assez nombreux lamblas. Le tubage intestinal protégé a retrouvé à plusieurs niveaux des staphylocoques pathogènes.

"La biopsie du grêle n'a pas montré d'atrophie villeuse, ni d'anomalie évidente de l'infiltration inflammatoire habituelle du chorion. Par contre, l'un des fragments montre l'existence d'un follicule lymphoïde très volumineux, situé à la fois dans la sous-muqueuse et la lamina propria, effleurant la surface de la muqueuse avec effacement des villosités à ce niveau.

"Une biopsie rectale montre des signes de rectite non spécifique et également la présence de plusieurs follicules lymphoïdes anormalement développés".

Une rééducation respiratoire avec drainage est entreprise, associée à une antibiothérapie adaptée, une corticothérapie modérée et une gamma-globulinothérapie à la dose de 30 ml de gamma-globulines plasmatiques à 16 1/2 % toutes les trois semaines.

Le malade est envoyé dans le Midi après sa 3e injection, et les gamma-globulines sont interrompues malheureusement, ne permettant pas de juger de leur efficacité.

Le malade décède au retour de son séjour dans le Midi dans un état de détresse respiratoire.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

- Antécédents personnels :

Dans l'enfance vaccination anti-tétanique, anti-diphtérique, anti-typho-para-typhoïdique, anti-variolique.

Dernière revaccination au service militaire.

Maladies infantiles (rougeole, coqueluche, oreillons, croup) sans gravité particulière. A noter cependant des otites à répétition. A 7 ans, ablation des amygdales et des végétations.

A 12 ans, "pneumonie".

"Congestion pulmonaire" pendant le service militaire.

Aucune manifestation articulaire ou cutanée dans l'enfance.

Sensibilité particulière aux diarrhées depuis quelques années.

- Enquête familiale :

Célibataire.

Père et Mère bien portants.

Diagrammes électrophorétiques normaux.

Une soeur bien portante. Aucune sensibilité particulière aux infections pulmonaire, cutanée ou digestive.

- EN CONCLUSION :

Il s'agit d'un malade qui a présenté tardivement, à l'âge de 27 ans, des infections bronchiques et pulmonaires récidivantes, avec dilatations des bronches, ayant conduit à la mort par insuffisance respiratoire majeure.

Les autres manifestations infectieuses comportent principalement des diarrhées contemporaines des surinfections respiratoires.

L'agamma-globulinémie responsable a été découverte 11 ans après le début des troubles, au stade d'insuffisance respiratoire.

oooo

- OBSERVATION n° 6 de Monsieur LAC.... Guillaume, né en Novembre 1907.

C'est à l'occasion d'une pneumopathie subaiguë fébrile traînante depuis plusieurs semaines avec importante altération de l'état général que Monsieur L.... est hospitalisé en mars 1966, date à laquelle est découvert une importante dissociation des immunoglobulines.

Aucun antécédent infectieux, pulmonaire ou autre, n'est retrouvé chez ce malade.

En 1953, lors d'un bilan pré-opératoire pour occlusion intestinale aiguë, découverte d'opacités nodulaires bi-apicales considérées comme tuberculeuses et traitées par P.A.S. - Isoniazide, malgré l'absence de confirmation bactériologique.

En 1960, reprise évolutive de la tuberculose bactériologiquement confirmée par culture. Le germe est alors résistant au P.A.S. et à l'Isoniazide et le traitement associe Trécator - Viocine et Isoniazide.

C'est à partir de cette époque, en 1961, à l'âge de 53 ans que surviennent des bronchites fébriles à répétition, surtout hivernales.

A partir de 1964, apparaît une dyspnée d'effort et de décubitus. Cette gêne respiratoire à l'effort se manifeste à la marche rapide et après deux étages.

En Mai 1965, apparition de crises d'oppression nocturne paroxystiques, d'allure asthmatiforme, obligeant le malade à se tenir assis au bord de la fenêtre, se terminant par de la toux et une expectoration muqueuse. Une exploration fonctionnelle montre alors un déficit obstructif important de 60 % environ, avec une capacité vitale à 69 % de sa valeur théorique, un test de Tiffeneau abaissé à 37 %, et un volume résiduel à 56 % de la capacité totale. L'Aleudrine améliore de 10 % le déficit ventilatoire.

En Mars 1966, à la suite d'importants troubles bronchiques fébriles traînant depuis plusieurs semaines, ayant entraîné une altération de l'état général, découverte d'une pneumopathie du lobe supérieur gauche.

A l'examen absence de splénomégalie. Petit ganglion au niveau de chaque creux axillaire. Aucune manifestation articulaire. Aucune infection cutanée ou digestive particulière.

A la radio pulmonaire, importante condensation du lobe supérieur gauche. Séquelles de tuberculose apicale ancienne.

L'examen de la flore montre l'existence d'entérocoques et de staphylocoques pathogènes.

Vitesse de sédimentation : 101 - 125 - 133. Numération globulaire : 41.000 de globules blancs / mm³ avec 91 % de polynucléaires neutrophiles.

Protides totaux : 82 g par litre.

L'électrophorèse sur gélose montre une diminution des β globulines et une très importante augmentation des gamma-globulines : $\alpha_1 = 2,5 \%$, $\alpha_2 = 9,5 \%$, $\beta = 7 \%$, $\gamma = 31 \%$.

Une seconde électrophorèse confirme la première en montrant un taux de gamma-globulines à 36 %.

Absence de cryoglobuline. Réaction de Sia : faiblement positive.

A l'immuno-électrophorèse, "très importante diminution de l'IgA globuline, dont la valeur est inférieure à 200 gammas par ml. (valeur normale chez l'adulte : 3 mg par ml). Augmentation très modérée de l'IgM globuline. Très importante augmentation des IgG globulines. L'immunsérum utilisé n'a pas permis de mettre en évidence de gamma-globulines pathologiques. Les autres fractions protéiques révélées par les immunsérums sont sensiblement normales". (Docteur DANON)

Deux mois d'antibiothérapie adaptée entraîne une régression importante mais encore incomplète de l'opacité lobaire supérieure gauche et il faudra encore attendre trois mois avant d'obtenir un état tout à fait stable des lésions.

Devant la carence en IgA globuline, une prescription de 30 ml de gamma-globulines est alors proposée une fois par mois, mais interrompue rapidement à la suite de réactions allergiques.

En 1967, les infections bronchiques semblent se raréfier. Le malade mène en effet pendant plus de 18 mois une vie à peu près normale, et ne se plaint que de sa dyspnée survenant à l'effort.

Cependant en janvier 1968, importante suppuration broncho-pulmonaire entraînant une altération sévère de l'état général avec asthénie marquée, anorexie complète et amaigrissement de plusieurs Kg. Le malade pèse alors 44 Kg.

La toux est pénible ramenant une expectoration peu abondante mais très épaisse, visqueuse, adhérente au crachoir. Il existe une dyspnée au moindre effort et de décubitus.

Parallèlement au syndrome infectieux respiratoire est apparue une diarrhée liquide abondante.

A l'examen, pas de splénomégalie. Petite adénopathie cervicale gauche, ferme, mobile, indolore. Foie palpable, indolore, sans reflux hépato-jugulaire. Coeur régulier. Tension artérielle : 11 - 8. Râles d'encombrement bronchique au niveau de la base droite. Hippocratisme digital discret. Pas de cyanose.

Cuti, intra-dermo à 10 unités et à 50 unités : négatives.

A la radio pulmonaire, image de condensation de la base droite se projetant au niveau du lobe moyen.

A l'examen bronchoscopique, systèmes bronchiques droit et gauche inertes. Orifices béants et figés. Aucune altération orificielle même au niveau de la base droite. Très peu de sécrétions qui sont extrêmement visqueuses. Cet aspect, en faveur de bronchectasies, n'a pas été confirmé par un bronchogramme.

L'examen de la flore montre la présence d'un staphylocoque non pathogène et de Candida Albicans.

A la coproculture, présence d'escherichia coli, de proteus mirabilis et de candida albicans. L'uroculture est négative.

Vitesse de sédimentation : 28 - 55. Numération globulaire : 3.280.000 globules rouges par mm³, 12.800 globules blancs par mm³ avec 56 % de polynucléaires neutrophiles.

L'électrophorèse confirme l'existence d'une diminution des bêta globulines avec importante augmentation des gamma-globulines.

A l'immuno-électrophorèse, même constatation que précédemment : "très importante diminution des IgA globulines et augmentation des IgG globulines. Absence de globuline pathologique (Docteur DANON).

Après traitement antibiotique, régression des altérations radiologiques, diminution de la dyspnée, disparition de la diarrhée.

Amélioration de l'état général avec reprise du poids et de l'appétit. L'étude fonctionnelle respiratoire ne montre pas de modification défavorable depuis 1965 : La capacité vitale est à 89 % de sa valeur théorique avec un test de Tiffeneau à 47 % et un volume résiduel à 52 % de la capacité totale.

Au décours de cette pneumopathie sévère a été entreprise une enquête allergologique (Docteur DONAT) qui apporte les conclusions suivantes : "Les tests cutanés à la poussière sont positifs, témoins de l'allergie humorale, et de plus accompagnés de réaction syndromique, ce qui fait penser à une éventuelle participation de cet allergène dans les épisodes bronchitiques à répétition.

Certains tests cutanés à lecture retardée (48 heures) tel la Candidine, sont également positifs, témoins de l'allergie cellulaire".

D'autre part, afin d'étudier la réponse de l'organisme à une stimulation antigénique, il a été fait un dosage des antitoxines antidiphtériques et anti-tétaniques et des anticorps anti-poliomyélitiques avant et un mois après vaccination complète (Institut Pasteur - Garches).

	AVANT VACCINATION	UN MOIS APRES VACCIN. par D.T.Polio.
Anticorps anti- poliomyélitique	Type 1 : 1/320 Type 2 : 1/320 Type 3 : 1/640	Type 1 : 1280 Type 2 : 2560 Type 3 : 1280
Titre antitétanique	1/500 unité	6 unités
Titre antidiphtérique	1/20 unité	5 unités

On admet qu'un homme est à l'abri du tétanos si son sérum titre au moins 1/300 d'unité antitoxique et à l'abri de la diphtérie si son titre est au moins égal à 1/10 unité.

Avec les résultats précédents, il est intéressant de conclure qu'un mois après la dernière injection du vaccin D.T. polio, le malade a acquis une immunité antitétanique, anti-diphtérique et anti-poliomyélitique.

- Enquête familiale :

Marié : un fils bien portant.

Père : décédé à 60 ans (cause indéterminée).

Mère : décédé par asphyxie.

Un frère tué à la guerre.

Une soeur décédée en bas âge (cause indéterminée)

Deux soeurs décédées à l'âge adulte (cause indéterminée)

Un frère et une soeur bien portants.

Il n'a pas été possible d'obtenir de diagramme électrophorétique.

- EN CONCLUSION :

Il s'agit d'un malade de 61 ans, qui présente depuis l'âge de 53 ans des infections bronchiques à répétition et qui a développé deux pneumopathies traînantes sévères, ayant entraîné un déficit ventilatoire net mais peu important. Il n'est pas impossible d'établir un lien entre le caractère prolongé et récidivant de ces troubles respiratoires et le déficit isolé et profond en IgA globuline puisque c'est cette immuno-globuline qui est largement prédominante dans les sécrétions bronchiques.

- I I I -

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

Ce sont les manifestations respiratoires qui ont paru donner le tableau clinique dès le début de la maladie et ont conduit le plus souvent au diagnostic par leur caractère particulier, leurs modifications dans le temps.

I - INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUESa) - La bronchite aiguë :

La bronchite aiguë avec toux grasse, ramenant une expectoration muco-purulente, à recrudescence matinale, en règle abondante est retrouvée constamment dans nos six observations.

Leur date d'apparition est variable. Elle apparaît dans l'enfance à 5 ans et 8 ans pour deux de nos malades, à un âge beaucoup plus avancé pour les autres : 27 ans, 32 ans, 53 ans et 54 ans.

Chez quatre de nos malades, elle est la première manifestation respiratoire de la maladie.

Dans les deux autres cas elle survient au décours d'une tuberculose pulmonaire paraissant inaugurer le tableau clinique.

Deux fois, les infections des voies aériennes supérieures sont retrouvées dans les antécédents : il s'agit :

- une fois d'une rhinite purulente, associée à une pharyngite à répétition, ayant entraîné une amygdalectomie et une adénoïdectomie à l'âge de 6 ans.

- une autre fois, d'une otite et d'une pharyngite à répétition ayant conduit à l'ablation des amygdales et des végétations à l'âge de 7 ans.

Deux fois les infections des voies aériennes supérieures sont survenues après l'apparition de la bronchite. Il s'agit :

- une fois de deux otites successives à l'âge de 46 ans et d'une sinusite purulente.

- une autre fois de rhinorrhées purulentes associées à une pharyngite à répétition ayant nécessité l'ablation des amygdales et des végétations à l'âge de 10 ans et d'une sinusite purulente maxillaire bilatérale.

Deux fois enfin, il n'est noté aucune infection des voies aériennes supérieures au cours de l'évolution.

Dans un cas, les troubles digestifs avec syndrome dysentérique ont accompagné la bronchite dès le début.

Dans quatre autres cas, ils sont survenus au cours de l'évolution de la maladie.

Les manifestations articulaires et les infections cutanées, lorsqu'elles se sont produites, sont survenues à distance du début des bronchites.

Ces bronchites aiguës se caractérisent toujours par leur prolongation dans le temps, pouvant atteindre plusieurs semaines, et par leur fréquence: surtout hivernales, elles peuvent se répéter plusieurs fois chaque hiver.

C'est toujours avec un retard considérable après le début clinique des bronchites aiguës que le diagnostic est évoqué : il est de 7 à 25 ans dans nos cinq cas d'agamma-globulinémie, de 6 ans dans celui de carence en IgA globulines. Deux fois, c'est au stade d'insuffisance respiratoire chronique sévère que le diagnostic est posé.

C'est dire que la bronchite aiguë, en elle même banale, doit cependant attirer l'attention par sa fréquence anormale, son évolution souvent désespérante, son association fréquente aux infections des voies aériennes supérieures et son apparition chez un sujet jeune.

Cette notion de bronchites aiguës, d'apparition précoce dans l'évolution de la maladie est retrouvée constamment dans la littérature, le plus souvent associée à des infections oto-rhino-laryngologiques.

A ces épisodes bronchitiques aigus, toujours très nets au début de l'évolution, semble succéder progressivement un syn-

drome bronchorrhéique plus tenace, nécessitant une antibiothérapie plus prolongée, parfois continue.

b) - La pneumopathie aiguë :

La pneumopathie aiguë est retrouvée chez quatre de nos six malades. Il s'agit de pneumopathie uni, parfois bilatérale, annoncée par une température élevée, avec point de côté thoracique douloureux, toux et expectoration mucco-purulente, souvent abondante.

Leur localisation est essentiellement lobaire, de siège variable. Cependant les lobes inférieurs paraissent plus souvent atteints.

Dans notre observation n° 1, la pneumopathie aiguë récidivante a été pendant plusieurs années l'élément dominant du tableau radio-clinique, puisqu'en quatre ans le malade a fait 32 épisodes pneumopathiques. Ces pneumopathies lobaires étaient bilatérales dans 15 % des cas, atteignaient le côté gauche dans 60 % des cas, et le côté droit dans 25 % des cas. Les lobes inférieurs étaient touchés dans la majorité des cas.

Dans notre observation n° 2, la pneumopathie est apparue à deux reprises à cinq ans d'intervalle, atteignant la première fois le lobe inférieur gauche, la seconde les deux bases.

Dans notre observation n° 3, la pneumopathie atteint à trois reprises la base droite avec image de condensation lobaire moyenne et inférieure droite.

Dans notre observation n° 6, la pneumopathie atteint le lobe supérieur gauche une fois, et le lobe moyen droit une autre fois, deux ans après.

Ces pneumopathies ne sont jamais inaugurales de la maladie. Elles surviennent au cours de l'évolution, à distance du début clinique, plusieurs années après le début des bronchites aiguës à répétition.

Elles se caractérisent par la lenteur de leur régression, malgré une antibiothérapie efficace et prolongée.

Ces pneumopathies sont souvent retrouvées dans la littérature avec une fréquence variable. Il est exceptionnel cependant que leur fréquence atteigne celle de notre observation n° 1.

Un malade de GALY, âgé de 51 ans, fait des infections pulmonaires depuis 20 ans.

Le malade de LOCHARD, âgé de 50 ans, a fait 16 pneumopathies aiguës en deux ans.

Un malade de SIGUIER, âgé de 32 ans, fait un nombre considérable de pneumopathies entre 24 et 32 ans.

c) - La broncho-pneumonie :

Elle n'est retrouvée qu'une fois dans notre observation n° 4, où elle siège du côté gauche. D'évolution traînante, celle-ci fut particulièrement sévère et entraîna une défaillance cardio-respiratoire.

Dans la littérature, très rarement rencontrée chez l'adulte où elle fait partie d'un tableau de septicémie comme dans l'observation de GUICHARD, elles sont plus fréquentes chez l'enfant où la récurrence est habituelle :

- Le malade de BRUTON, 4 ans, fait trois pneumonies.
- Le malade de CORBEEL, 11 ans, fait neuf pneumonies.
- Un malade de YACOBSON et un autre de BADALLIAN récidivent vingt fois en quelques années.

d) - Abcès du poumon :

L'abcès du poumon n'est retrouvé qu'une fois, dans notre observation n° 3, survenant au décours d'une pneumopathie traînante siégeant du même côté. Il s'agit d'un abcès à staphylocoques pathogènes, retrouvés dans l'expectoration. Son évolution n'a pas été particulièrement grave.

L'abcès pulmonaire, très rare comparativement aux infections respiratoires récidivantes de ces agammaglobulinémies n'est retrouvé dans la littérature qu'une fois chez un malade de Mme MONGE (34). Il s'agit également d'un abcès à staphylocoques pathogènes.

e) - Manifestations pleurales :

1 - La pleurésie purulente :

La pleurésie purulente est retrouvée chez deux des six malades.

Dans notre observation n° 2, il s'agit d'une pleurésie à pneumocoques s'accompagnant d'un état infectieux marqué avec 14.100 globules blancs par mm³ dont 87 % de polynucléaires neutrophiles et entraînant une décompensation cardiaque droite.

Malgré un traitement médical bien conduit, avec ponctions et lavages répétés, l'évolution se fait vers le cloisonnement et nécessite un drainage chirurgical qui va se compliquer d'une surinfection à pyocyaniques au niveau de l'orifice de pleurotomie.

Dans notre observation n° 3, il s'agit d'une pleurésie à staphylocoques pathogènes. La cytologie du liquide renferme 90 % de polynucléaires neutrophiles. L'évolution se fait vers la fistule broncho-pleurale avec vomique très abondante, à deux reprises. Cette fistule entraîne plusieurs interventions chirurgicales successives, parmi lesquelles aucune n'est satisfaisante, aboutissant à un tableau de surinfection particulièrement sévère et conduisant à la mort.

2 - La pleurésie séro-fibrineuse :

La pleurésie séro-fibrineuse est notée trois fois au cours de l'évolution de nos six cas personnels :

- dans notre observation n° 1, il s'agit d'une pleurésie survenant à l'âge de 20 ans, quatre ans après un virage de cuti non traité, et considérée comme tuberculeuse. Le liquide pleural est riche en lymphocytes et contient 23 g. par litre d'albumine.

- dans notre observation n° 3, la pleurésie est associée à une pneumopathie sous jacente. L'examen révèle la présence de 34 g. par litre d'albumine, de 50 % de lymphocytes, 20 % de polynucléaires éosinophiles et des cellules endothéliales. L'intra-dermo-réaction à la tuberculine est positive à 50 unités.

- dans notre observation n° 4, la pleurésie survient à l'âge de 20 ans, quatre ans après un virage de cuti non traité et est considérée comme tuberculeuse.

L'étiologie de ces pleurésies séro-fibrineuses n'a pu être précisée, et certaines ont été considérées comme tuberculeuses et traitées comme telles.

Dans la littérature, ces pleurésies paraissent rares et l'on cite l'observation exceptionnelle d'OLMER qui présente une pleurésie séro-fibrineuse considérée comme tuberculeuse, sans confirmation bactériologique.

f) - L'étude bactériologique :

Le germe des infections respiratoires aiguës est le plus souvent un bacille Gram positif :

- Le staphylocoque pathogène est le germe le plus fréquemment rencontré dans nos observations :

Toujours retrouvé au cours de l'évolution des broncho-pneumopathies, responsable de l'abcès pulmonaire, puis de la pleurésie purulente, dans l'observation n° 3.

- Le pneumocoque est retrouvé dans certaines pneumopathies de notre observation n° 1 et responsable de la seconde pleurésie purulente (observation n° 2). Il paraît moins fréquemment observé que chez l'enfant où plusieurs auteurs ont rapporté leur extrême fréquence.

- Le streptocoque est assez fréquemment rencontré, et retrouvé plusieurs fois au cours des broncho-pneumopathies de 4 de nos observations, en association aux germes précédents.

Ces trois germes que nous avons rencontrés le plus fréquemment sont également les plus cités dans la littérature.

Le bacille Gram négatif est plus rarement rencontré. Il est responsable d'une pneumopathie dans notre observation n° 3, et le bacille pyocyanique est retrouvé plusieurs fois dans l'expectoration purulente au cours de poussées de bronchorrhée dans notre observation n° 4.

Cette relative rareté du bacille gram négatif, retrouvée également dans la littérature serait due pour LAPLANE à des mécanismes particuliers de défense, parmi lesquels la Properdine.

Les infections virales n'ont été retrouvées qu'une fois dans l'observation n° 1, où le malade a fait une rechute d'oreillons, sans gravité particulière, à l'âge de 31 ans, survenant trois semaines après les oreillons de son fils, suivie d'une rechute de rougeole, également sans gravité particulière, survenant dix jours après la rougeole du fils.

Ceci confirme bien l'impression générale que l'infection virale n'est ni plus fréquente, ni plus grave que chez le sujet normal.

Les mycoses n'ont jamais été remarquées au niveau des voies aériennes. L'utilisation souvent importante des antibiotiques a permis de les retrouver parfois dans le tube digestif, mais sans caractère particulier.

L'infection tuberculeuse est rencontrée plusieurs fois :

Dans notre observation n° 1, le malade fait à l'âge de 16 ans une primo-infection non traitée et, quatre ans après, une polysérite, considérée comme tuberculeuse, malgré l'absence de confirmation bactériologique ou anatomo-pathologique.

Dans notre observation n° 2, le bacille de Koch est retrouvé à la culture d'une expectoration lors d'une poussée de bronchorrhée purulente.

Dans notre observation n° 4, la malade fait à l'âge de 16 ans une primo-infection non traitée, et, quatre ans après une pleurésie droite considérée comme tuberculeuse malgré l'absence de confirmation bactériologique.

Dans notre observation n° 5, il semble que ce soit le tableau d'une granulie pulmonaire à l'âge de 26 ans qui marque le début radio-clinique de la maladie. Malgré l'absence de confirmation bactériologique ou anatomo-pathologique, cette granulie a été considérée comme tuberculeuse. C'est au décours de celle-ci que surviennent bronchites et pneumopathies à répétition.

Dans notre observation n° 6, c'est également par une tuberculose pulmonaire nodulaire bilatérale, bactériologiquement confirmée, que semble débiter la maladie, puisque c'est à partir de cette époque qu'apparaissent les bronchites aiguës à répétition.

Contrairement aux observations retrouvées ailleurs, l'infection tuberculeuse ne nous paraît donc pas rare, puisqu'elle est retrouvée chez cinq de nos six malades. Celle-ci atteint deux fois la plèvre, deux fois le parenchyme pulmonaire, et une fois le germe est retrouvé dans l'expectoration après culture. Ceci est à rapprocher de l'expectoration bacillifère déjà notée dans une observation d'agammaglobulinémie de PARKES en 1958.

Cependant il est bien difficile d'affirmer le diagnostic de tuberculose en l'absence de confirmation bactériologique ou anatomo-pathologique. Le bacille de Koch n'a été retrouvé que dans deux observations.

Cette infection tuberculeuse ne présente pas de tableau particulièrement grave et son évolution sous traitement spécifique a conduit dans les délais habituels à la stérilisation et la cicatrisation des lésions.

Dans la littérature l'infection tuberculeuse est considérée comme exceptionnelle et particulièrement grave.

On la retrouve cependant dans l'observation de SALVIOLI où l'évolution est favorable, et d'autre part dans l'observation n° 4 de la thèse lyonnaise de COTTALORDA (10), où il s'agit d'une tuberculose pleurale confirmée par culture du liquide, faisant partie d'un tableau tuberculeux de type septicémique. L'évolution a été favorable. Enfin la vérification anatomique du malade n° 2 de Mme DUFOUR (13) retrouve sur un prélèvement pulmonaire l'existence d'un nodule caséux tuberculeux (Pr. Ag. CHRETIEN).

II - BRONCHOPATHIES CHRONIQUES et DILATATION DES BRONCHES.

La dilatation des bronches est mise en évidence par la bronchographie lipiodolée et retrouvée dans nos cinq cas d'agamma-globulinémie.

Dans notre observation n° 1, il s'agit de dilatations cylindriques de l'arbre bronchique gauche. L'arbre droit n'a pas été exploré.

Dans notre observation n° 2, il s'agit de dilatations cylindriques des bronches basales droite et gauche.

Dans notre observation n° 3, il s'agit de dilatations cylindriques des bronches lobaires moyenne et inférieure droite. L'arbre gauche n'a pas été exploré.

Dans notre observation n° 4, il s'agit de bronchectasies cylindriques, intéressant les bronches moyenne, linguale et lobaires inférieures droite et gauche.

Dans notre observation n° 5, il s'agit de dilatations portant sur les bronches basales et la bronche de Nelson à gauche.

Dans notre observation n° 6, la possibilité de bronchectasies a été évoquée à la bronchoscopie, mais le diagnostic n'a pas été confirmé par bronchographie.

Ces bronchectasies sont toutes du type cylindrique. Elles sont le plus souvent bilatérales, atteignant les bronches lobaires inférieures de façon constante, la bronche lobaire moyenne et la linguale moins souvent, les bronches lobaires supérieures très rarement.

Elles s'accompagnent de bronchorrhées purulentes évoluant par poussées régressives, cette bronchorrhée chronique paraissant succéder dans le temps aux épisodes de bronchites aiguës à répétition.

Elles sont diagnostiquées après un temps variable de trois, cinq, sept, douze et vingt-quatre ans après le début du syndrome bronchitique.

Tout semble se passer comme si les bronchites aiguës à répétition entraînaient à la longue des phénomènes d'alvéolite qui se résolvent mal et entraînent une distension bronchique progressive et définitive, formant des dilatations des bronches.

Celles-ci débutent en règle dans les régions basses du poumon, là où les phénomènes d'alvéolite sont les plus importants. D'abord peu volumineuses et localisées, elles s'accroissent et s'étendent

au cours de l'évolution. Cette installation progressive de la dilatation bronchique est bien mise en évidence dans une observation d'ISRAEL-ASSELAIN, où la chronologie des manifestations pulmonaires est démontrée : pneumopathie récidivante d'abord, puis infections broncho-pulmonaires trafnantes, enfin bronchorrhées purulentes; l'examen radiologique thoracique, absolument normal au début, permet de noter d'abord la constitution, puis l'aggravation progressive des lésions bronchiques.

Le caractère acquis et évolutif de ces bronchectasies est encore affirmée dans les tentatives d'exérèse des segments ou lobes bronchectasiques : il existe dans les années qui suivent l'intervention de nouvelles dilatations bronchiques dans un territoire jusque là respecté, comme en témoignent les deux observations de COLLINS et DUDLEY, celle de MIGUERES et collaborateurs, ou celle de ZINNEMANN et collaborateurs où le malade subit des résections itératives de segments bronchectasiques.

Ces dilatations bronchiques sont retrouvées avec une fréquence variable dans la littérature. Elles se voient chez 30 % des sujets agamma-globulinémiques pour GOOD, davantage pour ISRAEL-ASSELAIN. Dans nos cinq observations elles sont retrouvées constamment.

Pour expliquer cette variation sensible de fréquence, on est en droit de se demander alors si la recherche de bronchectasies n'a pas été effectuée trop tôt dans l'évolution de la maladie et si de nouvelles bronchographies, effectuées quelques années plus tard, n'auraient pas permis de les découvrir.

Si la dilatation des bronches est fréquente chez l'agamma-globulinémique, il ne semble pas que l'inverse soit vrai : en effet MIGUERES chez 56 sujets atteints de bronchectasies, ne retrouvent que deux carences immunitaires majeures dont une incomplète; ISRAEL-ASSELAIN et collaborateurs ne retrouvent qu'un cas d'agamma-globulinémie sur 50 dilatations bronchiques; PITTMAN fait état d'un seul cas d'hypo-gamma-globulinémie sur 52 dilatations bronchiques.

Il ne semble donc pas exister plus de 1 % de carences immunitaires chez les sujets atteints de dilatations des bronches.

Ceci nous amène cependant à une conclusion d'ordre pratique : toute bronchectasie ne peut relever d'un traitement chirurgical qu'en l'absence de carence immunitaire confirmée par immuno-électrophorèse. En effet, la dilatation des bronches est ici directement liée à la carence immunitaire. Son évolution est progressive et, en cas d'intervention, la récidive dans un territoire jusque là respecté est la règle, conduisant au tableau de bronchopathie suppurée et d'insuffisance cardio-respiratoire.

III - INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE :

Deux de nos malades sont atteints d'insuffisance respiratoire chronique :

- dans notre observation n° 4, il s'agit d'une femme jeune dont l'histoire clinique remonte à l'âge de 5 ans, et débute par des infections cutanées, digestives et respiratoires à répétition.

À l'âge de 26 ans, une bronchorrhée purulente s'installe progressivement et devient permanente, entraînant une dyspnée d'effort d'intensité croissante. C'est à 31 ans, au moment de la découverte de l'agamma-globulinémie que le diagnostic d'insuffisance respiratoire est confirmé par les résultats biologiques suivants :

Capacité vitale : 1, 1 590 pour une valeur théorique de 2, 800 l.

Rapport de Tiffeneau : 37 %

VR / CT = 55 %

Saturation en oxygène du sang artériel : 60 %

Pression partielle du CO₂ dans le sang artériel : 40 mm/Hg

Cet abaissement important de la saturation en oxygène du sang artériel n'est que partiellement corrigé par la réanimation cardio-respiratoire pratiquée en service spécialisé et la saturation reste abaissée constamment autour de 80 %.

Cette insuffisance respiratoire s'accompagne de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite, associée à des signes électrocardiographiques de surcharge droite.

Après 18 mois d'antibiothérapie à peu près continue, associée à une gamma-globulinothérapie, le contrôle biologique ne s'est guère modifié et donne les résultats suivants :

Capacité vitale : 1, 110 litre

Rapport de Tiffeneau : 48 %

VR / CT = 61 %

Saturation en oxygène du sang artériel : 80%

Pression partielle de gaz carbonique dans le sang artériel :
40 mm/ Hg, DCO = 70 % - $\text{DCO}/\dot{V} = 23 \%$

- Dans notre observation n° 5, il s'agit d'un homme jeune, dont le début clinique est plus tardif et semble remonter à l'âge de 26, 27 ans, par une succession d'épisodes infectieux respiratoires.

C'est vers 34 ans que le malade est atteint de bronchorrhée purulente avec dyspnée d'effort d'intensité progressive.

A 39 ans, le diagnostic d'agamma-globulinémie est posé à la suite d'une impossibilité de groupage sanguin, et la découverte d'une insuffisance respiratoire est confirmée à la suite des investigations suivantes :

Capacité vitale / Capacité vitale théorique : 33 %

Rapport de Tiffeneau : 45 %

VR / CT = 65 %

Temps de mixique allongé à 4' 15", Capnigramme altéré.

Saturation en oxygène du sang artériel : 86 %

Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel : 54 mm Hg

Pression partielle de gaz carbonique : 40 mm Hg

Cette insuffisance respiratoire ne s'accompagne pas de retentissement cardiaque.

L'évolution s'est faite vers la mort en quelques mois, malgré la thérapeutique par les antibiotiques, les gammaglobulines et la rééducation respiratoire.

Ces deux insuffisances respiratoires surviennent l'une chez une femme de 31 ans, l'autre chez un homme de 39 ans, ayant un passé de bronchorrhée purulente permanente depuis plusieurs années (5 ans pour les deux malades), lié à des dilatations bronchiques confirmées sur les bronchographies.

Ces insuffisances respiratoires sont progressives avec désaturation oxygénée du sang artériel à 60 % dans le premier cas, à 86 % dans le deuxième cas, associée à une diminution de la pression partielle d'oxygène à 54 mm Hg.

Cependant il n'existe pas d'hypercapnie dans les deux cas.

La pression partielle de gaz carbonique dans le sang artériel est restée normale à plusieurs reprises à 40 mm Hg.

L'évolution se fait vers l'aggravation liée aux surinfections bronchiques constantes. Dans le premier cas, la malade est atteinte de coeur pulmonaire chronique, depuis deux ans, nécessitant un régime désodé, un traitement tonicardiaque et une antibiothérapie continue. Dans le deuxième cas, l'évolution s'est faite vers la mort, à l'âge de 39 ans, dans un tableau de détresse respiratoire, malgré un traitement continu depuis quelques mois, associant antibiotiques, gamma-globulines et rééducation respiratoire. Il n'existait pas, trois mois avant la mort, de signe de surcharge cardiaque droite.

Les observations d'insuffisance respiratoire chronique chez les agamma-globulinémiques sont rares dans la littérature. Il faut noter que dans nos deux cas le diagnostic d'agammaglobulinémie n'a été porté que très tardivement, lors de la découverte de l'insuffisance respiratoire, et qu'il est probable qu'une électrophorèse systématique chez tout insuffisant respiratoire permettrait d'en dénombrer davantage.

Dans la thèse lyonnaise de COTTALORDA (10) inspirée par GALY, les observations n° 2 et 3 comportent une insuffisance respiratoire.

Dans l'observation n°2 il s'agit d'un malade de 51 ans dont le début clinique remonte à l'âge de 30 ans. L'insuffisance respiratoire apparaît à 50 ans, quelques mois après la découverte de l'agammaglobulinémie, avec une dyspnée qui interdit tout effort, un syndrome obstructif sévère. A 51 ans, le test de Tiffeneau est à 40 %. La saturation en O₂ du sang artériel est à 85 %, au repos, et 71 % après l'effort. La Pa CO₂ est à 32,5 mm Hg. Il n'existe pas de signes de coeur pulmonaire chronique.

Dans l'observation n° 3, il s'agit d'un malade de 28 ans, qui présente une dyspnée au moindre effort, une cyanose, un hippocratisme digital, des signes de coeur pulmonaire chronique, et un test de Tiffeneau à 30 %.

L'évolution a été rapidement mortelle vers la défaillance cardio-respiratoire. L'hypercapnie a été constatée dans les quelques jours qui ont précédé la mort.

Dans la thèse lyonnaise de Madame MONANGE (34), l'observation n° 1 est tout à fait comparable à notre observation n° 4 : elle concerne une femme jeune dont l'histoire clinique débute à 22 ans. Atteinte de dilatation des bronches bilatérales, reconnue à l'âge de

30 ans, elle subit plusieurs hospitalisations pour défaillance cardiaque droite et une bilobectomie. Le diagnostic d'agamma-globulinémie n'est fait que tardivement à 35 ans. L'évolution se fait inexorablement vers la mort à l'âge de 37 ans, la thérapeutique substitutive par les gamma-globulines ayant été inefficace.

GALY (20) cite l'observation d'un malade dont le syndrome bronchorrhéique fut prédominant et dont l'évolution s'est terminée par un tableau de coeur pulmonaire chronique.

MIGUERES (32) enfin résume l'observation d'un homme de 36 ans atteint d'agamma-globulinémie profonde, dont l'histoire clinique de la maladie remonte à l'âge de 26 ans, et qui décède dans un tableau d'insuffisance cardio-respiratoire.

Dans tous ces cas, il s'agit de sujets jeunes, hommes et femmes, atteints de dilatation des bronches, confirmée le plus souvent par bronchographie. Cette dilatation des bronches d'apparition progressive semble déterminer la survenue de l'insuffisance respiratoire. Celle-ci entraîne une hypoxémie avec désaturation de l'oxygène du sang artériel et normo ou même hypocapnie. L'apparition de l'hypercapnie n'est jamais retrouvée au cours des différentes observations, excepté une fois au stade terminal.

Cette insuffisance respiratoire s'accompagne dans un certain nombre de cas de coeur pulmonaire chronique (4 observations sur 6) associant des signes radio-cliniques et électrocardiographiques.

Il ne semble pas que le tableau de ces insuffisances respiratoires soit très différent de celui des autres insuffisances respiratoires. Cependant il faut noter qu'il s'agit de terrains particuliers : ce sont des sujets jeunes, ayant un passé plus ou moins long de bronchorrhée purulente, lié à des dilatations des bronches. Celles-ci sont, en effet, retrouvées dans tous les cas et il s'agit alors de dilatations diffuses et bilatérales.

L'insuffisance respiratoire est :

- d'une part de type restrictif, par réduction de la capacité vitale.

Dans notre observation n° 4, elle est réduite à 58 % puis trois ans après à 39 %.

Dans notre observation n° 5, elle est réduite à 33 %.

- d'autre part, de type obstructif, avec dans notre observation n° 4, un rapport de Tiffeneau à 37 %, puis 48 %, un rapport VR/CT à 61 % et un rapport $\text{DCO}/\dot{V} = 23 \%$.

Dans notre observation n° 5, le rapport de Tiffeneau est égal à 45 % et VR/CT = 65 %.

Cette chute importante du rapport de Tiffeneau est observée également dans certaines observations de la littérature. Le malade n° 2 de COTTALARDA (10) a un rapport à 40 %, le malade n° 3, un rapport à 30 %.

L'étude des gaz du sang montre l'existence d'une hypoxémie. Dans notre observation n° 4, la saturation en oxygène du sang artériel, abaissée à 60 % ne remonte qu'à 81 % après quatre semaines de réanimation.

Dans notre observation n° 5, la pression partielle du sang artériel est égale à 55 mm de Hg, la saturation en oxygène : 87 %. Le malade n° 2, de COTTALARDA a une saturation en oxygène abaissée à 85,5 % au repos, à 71,5 % à l'effort.

Cette hypoxémie s'accompagne dans nos deux observations d'une normocapnie avec $\text{Pa CO}_2 = 40$ mm Hg.

Le malade n° 2 de COTTALARDA a une hypocapnie avec Pa CO_2 à 32,5 mm Hg.

Le mécanisme de cette insuffisance respiratoire peut être expliqué de la manière suivante : les poussées de bronchite infectieuse récidivante vraisemblablement favorisées par l'anomalie génétique qu'est le déficit en immuno-globulines entraînent d'une part des ectasies bronchiques importantes, très souvent rencontrées après un certain temps d'évolution, d'autre part des lésions bronchiques oblitérantes aboutissant à des destructions de parois alvéolaires et réalisant un emphysème scléro-atrophique. Ceci permettrait de comprendre l'insuffisance respiratoire de type mixte rencontrée, c'est-à-dire associant un syndrome restrictif par réduction des volumes (du aux dilatations des bronches) et un syndrome obstructif par emphysème. L'autopsie du malade de GALY (thèse de Madame MONANGE) confirme pleinement ces notions en montrant d'importantes lésions bronchiques avec dilatations d'une part et de nombreux ilots fibreux consécutifs à des atélectasies plurilobulaires entraînant des images de scléro-emphysème d'autre part. Cette insuffisance respiratoire s'accompagne d'une hypoxémie importante avec normo ou hypocapnie, fréquemment associée à un cœur pulmonaire chronique.

Puisque certaines insuffisances respiratoires sont dues à des carences en immuno-globulines, il nous a paru intéressant d'étudier le comportement électrophorétique de malades en état d'insuffisance respiratoire chronique. Cette étude, effectuée dans le service de réanimation de l'Hôpital BOUCICAUT (Professeur Agrégé LISSAC) sur

17 malades atteints d'insuffisance respiratoire chronique ne nous a pas permis d'établir de relation entre le taux de gamma-globulines à l'électrophorèse du sérum et l'insuffisance respiratoire.

Cette étude est à rapprocher de celle de BIEGEL (4 bis) qui, pratiquant une immunoélectrophorèse systématique chez 15 malades atteints d'emphysème obstructif sévère, retrouve dans la plupart des cas une nette augmentation des IgA globulines, comparativement à leur groupe témoin.

De même que dans la dilatation des bronches le diagnostic d'agamma-globulinémie est très rare, de même dans l'insuffisance respiratoire, il semble que le déficit en immuno-globulines soit exceptionnellement rencontré.

oOo

- I V -

AUTRES ELEMENTS CLINIQUES DE DIAGNOSTIC

En dehors des manifestations respiratoires qui sont les plus fréquemment retrouvées au cours des carences en immuno-globulines, d'autres éléments font partie du tableau clinique :

I - LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Elles paraissent fréquemment rencontrées, du moins chez l'adulte. Nous les avons retrouvées au cours de l'évolution de nos cinq observations d'agamma-globulinémies.

Dans notre observation n° 1, il existe dès l'enfance, avant même l'apparition des manifestations respiratoires, une sensibilité toute particulière aux diarrhées, s'accompagnant de douleurs abdominales avec coliques. A l'âge de 21 ans, on note une poussée diarrhéique particulièrement sévère avec présence de lamblias à l'examen des selles.

Dans l'observation n° 2, c'est à l'âge de 45 ans, 13 ans après le début clinique des manifestations respiratoires, qu'apparaît une diarrhée liquide importante, chronique, durant plusieurs mois et rebelle à toute thérapeutique. A 47 ans, nouvelle poussée de diarrhée suivie un mois après d'une péritonite appendiculaire. A 48 ans et à 50 ans, nouveaux accès de diarrhée incoercible.

Dans l'observation n°3, c'est à l'âge de 60 ans, six ans après le début des manifestations respiratoires, qu'apparaît un syndrome digestif associant une macroglossie, une diarrhée incoercible et une anite, manifestations attribuées à un abus d'antibiotiques que la maladie prenait de façon ininterrompue depuis plusieurs mois.

Dans l'observation n° 4, on note l'existence d'un syndrome diarrhéique prolongé à l'âge de 20 ans, soit 15 ans environ après le début des troubles cliniques de la maladie.

Dans l'observation n° 5, c'est à 38 ans, soit 12 ans après le début des manifestations respiratoires qu'apparaît un syndrome diarrhéique sévère. La coproculture met en évidence un *Escherichia coli* et un staphylocoque pathogène. A 39 ans, nouvel épisode de diarrhée avec selles liquides, souvent urgentes et coliques. L'examen des selles met en évidence à nouveau un staphylocoque pathogène et des lamblas. Les radiographies digestives montrent des images de jéjuno-iléite.

Enfin, dans l'observation n° 6, c'est à 60 ans que l'on retrouve un épisode de diarrhée liquide abondante avec présence à l'examen des selles d'*Escherichia coli*, de *Proteus mirabilis* et de *Candida albicans*.

Il s'agit donc dans ces observations de diarrhée au long cours, d'évolution traînante, s'accompagnant de syndrome douloureux abdominal avec colique, difficile à maîtriser; souvent rebelle au traitement. Le germe en cause, inconstamment recherché, a été :

- deux fois le staphylocoque pathogène,
- deux fois l'*Escherichia coli*,
- une fois le *proteus mirabilis*,
- une fois le *candida albicans*,
- deux fois le *lamblia*.

Un examen digestif complet pratiqué au cours d'un syndrome diarrhéique (observation n° 5) a permis de montrer "des selles d'un poids anormalement élevé variant entre 300 et 500 g. Il existe une hyperhydratation des selles avec 96 % d'eau et une augmentation du débit des électrolytes fécaux atteignant des chiffres à peu près proportionnels de sodium et de potassium, de l'ordre de 30 milliéquivalents par 24 heures.

L'étude de l'absorption des sucres n'a pas montré d'anomalie. L'examen parasitologique des selles a montré la présence de lamblas. Le tube intestinal protégé a retrouvé à plusieurs niveaux des staphylocoques pathogènes.

La biopsie du grêle n'a pas montré d'atrophie villeuse, ni d'anomalie évidente de l'infiltration inflammatoire habituelle du chorion. Par contre l'un des fragments montre l'existence d'un follicule lymphoïde très volumineux situé à la fois dans la sous-muqueuse et la lamina propria, affleurant la surface de la muqueuse avec effacement des villosités à ce niveau.

Une biopsie rectale montre des signes de rectite non spécifique et également la présence de plusieurs follicules lymphoïdes anormalement développés." (Pr. Ag. J.J. BERNIER)

Dans la littérature, les manifestations digestives ne semblent pas aussi fréquemment retrouvées. PERNOD, colligeant les 26 premières observations publiées d'agamma-globulinémies primitives de

l'adulte, ne retrouve que dix fois des manifestations digestives. CATTAN estime que la diarrhée est fréquente dans la moitié des cas chez l'adulte. Il s'agit habituellement d'une diarrhée chronique banale, le plus souvent rebelle aux thérapeutiques habituelles, sans étiologie évidente, parfois d'un tableau plus bruyant avec retentissement sur l'état général et diarrhée sanglante. Elle peut s'accompagner de stéatorrhée comme dans l'observation de MALVEZIN (31) avec dénutrition et anémie macrocytaire et mégaloblastique.

La glossite est retrouvée dans une observation de ARON (2) tandis que l'atteinte de la muqueuse rectale est notée dans celle de HEULLY (23).

Moins fréquemment, il peut s'agir de diarrhée aiguë, liquide contemporaine des épisodes d'infection respiratoire.

Les germes retrouvés n'ont rien de spécifique, cependant le staphylocoque paraît plus fréquent. Quant aux lamblas, leur présence est signalée plusieurs fois (23).

Cependant les germes retrouvés à l'examen des selles ne seraient pas en cause pour certains auteurs qui pensent que les troubles digestifs sont liés à la carence immunitaire. CATTAN (7) a particulièrement étudié le rôle immunitaire très important de l'IgA sur le tube digestif chez une malade présentant une carence isolée en IgA globuline.

La biopsie digestive retrouve assez souvent des aspects atrophiques de la muqueuse (23).

II - LES MANIFESTATIONS CUTANÉES

La sensibilité particulière aux infections des agamma-globulinémiques se retrouve au niveau de la peau, sous forme de folliculite, de furoncles, d'anthrax.

Nous retrouvons dans trois de nos observations des infections cutanées :

Dans notre observation n° 5, le malade fait à deux reprises, à 19 ans et à 21 ans, une importante furunculose de la nuque. En dehors de ces poussées, l'apparition de furoncle isolé est notée fréquemment.

Dans notre observation n° 4, la malade fait à 22 ans une importante furunculose (18 furoncles) aux mains.

Dans notre observation n° 5, le malade fait une furunculose touchant à la fois la région thoracique et la face.

Il est à noter que ces staphylococcies cutanées surviennent chez des sujets maigres et à distance du début clinique de la maladie (11 ans, 17 ans et 13 ans).

Elle est retrouvée dans l'observation de GUICHARD sous forme d'une staphylococcie cutanée.

Le malade de CORBEEL fait des abcès multiples et disséminés.

On note d'autre part l'existence d'un eczéma grave, surinfecté dans une observation d'ISRAEL ASSELAIN.

Bien qu'elles soient classiques, les infections cutanées sont rarement retrouvées dans la littérature. Elles seraient plus fréquentes chez l'enfant.

III - LES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES

Elles font parties classiquement du tableau clinique de la maladie. Dans nos cas personnels, on les retrouve deux fois :

- dans notre observation n° 1, il s'agit d'un épisode d'hydarthrose bilatérale du genou à 17 ans, chez un malade dont le début clinique remonte à l'âge de 8 ans.

- dans notre observation n° 4, il s'agit de phénomènes douloureux polyarticulaires, durant une quinzaine de jours, avec rougeurs, chaleur et gonflement au niveau des articulations. Les articulations des quatre membres sont atteintes en même temps, en particulier celles des genoux des épaules et des doigts. La malade fait trois poussées successives. Ces poussées sont apparues à l'âge de 27 ans, soit 22 ans après le début clinique de la maladie.

Ces phénomènes articulaires sont retrouvés dans la littérature dans environ 25 % des cas. On distingue :

- des oligo-arthrites traînantes prenant l'aspect d'une hydarthrose comme dans l'observation n° 1, rapportée par PERNOD (40) évoluant parallèlement aux épisodes infectieux respiratoires.

- des arthrites d'allure inflammatoire, mais aseptiques, de type polyarticulaire des quatre membres, comme dans les observations 1 et 2 de la thèse de Madame DUFOUR. Certaines observations sont à rapprocher au point de vue clinique de la polyarthrite rhumatoïde, bien que les tests de spécificité rhumatismale soient tous restés négatifs, et que la vitesse de sédimentation reste normale.

- plus rarement des arthrites septiques

IV - LA SPLENOMEGALIE

Elle est signalée dans notre observation n° 4. Il s'agit d'une rate palpable au dessous du gril costal, mobile, de volume variable, généralement modérée. C'est au décours des périodes de surinfections sévère que son volume augmente. Elle n'est pas retrouvée constamment à l'examen clinique.

Dans la littérature, elle est notée plus souvent puisque GADRAT, colligeant 43 agamma-globulinémies majeures de l'adulte, la retrouve 23 fois.

Il s'agit d'une réaction du système réticulo-endothélial. Cependant les adénopathies sont rares, l'hépatomégalie exceptionnelle. On peut retrouver également dans l'enfance une amygdalectomie et une adénoïdectomie comme dans notre observation.

On a voulu faire de la splénomégalie la caractéristique des formes acquises. Il semble qu'il faille revenir sur cette opinion. En effet, COMINGS, étudiant la fréquence de la splénomégalie la retrouve :

- 1,3 % dans la maladie de BRUTON,
- 33 % dans l'agamma-globulinémie dite "congénital",
- 49 % dans l'agamma-globulinémie à début tardif.

Elle paraît être la conséquence d'une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial, liée aux infections itératives. L'échec de la splénectomie semble le confirmer.

Les études histologiques ne montrent que des anomalies non spécifiques d'hyperplasie.

- V -

ELEMENTS BIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC

I - L'HEMOGRAMME

Le taux des globules rouges est toujours retrouvé supérieur à 4.000.000 par mm³ dans nos cinq cas d'agamma-globulinémie.

Il est nettement diminué à 3.280.000 par mm³ dans notre observation n° 6 de carence isolée en IgA.

Le taux des plaquettes lorsqu'il a été recherché est toujours resté dans les limites de la normale.

Le taux des globules blancs est sujet à d'importantes variations : en l'absence de période d'infection, il est normal dans nos six observations. Il est par exemple de 8.400 par mm³ avec 71 % de polynucléaires neutrophiles dans notre observation n° 1.

En cas d'infection broncho-pulmonaire, le taux des globules blancs s'élève le plus souvent entre 10.000 et 14.000 par mm³ avec un taux de granulocytes variant entre 74 et 83 %. Il a atteint 34.000 par mm³ avec 83 % de polynucléaires neutrophiles dans notre observation n° 5, et 41.000 par mm³ avec 91 % de polynucléaires neutrophiles dans notre observation n° 6.

Il faut signaler cependant deux exceptions retrouvées dans notre observation n° 3.

Alors qu'il existait une pneumopathie fébrile avec une augmentation de la vitesse de sédimentation à 35 à la première heure, le taux des globules blancs est resté bas à 5.700 par mm³ avec 63 % de polynucléaires neutrophiles.

D'autre part, à l'occasion d'une sévère poussée d'infection bronchique s'accompagnant de diarrhée traitée par antibiotiques, on trouve un taux de globules blancs excessivement bas à 20 par mm³.

Cette leucopénie extrême a été mise sur le compte d'un abus d'antibiotiques pris de façon continue et anarchique depuis plusieurs mois. En quelques semaines, la leucocytose remonte à 18.300 avec 84 % de polynucléaires neutrophiles.

D'après nos observations, l'hémogramme n'apparaît pas perturbé de façon caractéristique. L'anémie, retrouvée fréquemment de façon modérée dans la littérature n'est constatée qu'une fois. Les plaquettes restent normales. La leucocytose avec polynucléose neutrophile apparaît pratiquement de façon constante et peut être considérable à chaque poussée de surinfection broncho-pulmonaire. La leucopénie avec granulopénie contemporaine des infections aiguës, retrouvée dans la littérature, n'a été mise en évidence qu'une seule fois : il s'agissait d'une infection bronchique chronique traitée par antibiotiques depuis de nombreux mois.

Il est de règle d'attribuer cette leuconeutropénie à l'effet toxique des agressions bactériennes continues sur la moëlle, associée à l'antibiothérapie prolongée.

Cette leucopénie ne dépasse par 1000 par mm³ dans l'observation de GOOD (21) et 2.200 par mm³ dans celle de GRANT. Elle est retrouvée dans les trois observations de la thèse de Madame DUFOUR (13).

La lymphopénie, non retrouvée dans nos observations, paraît beaucoup plus rare dans la littérature.

II - LA VITESSE DE SEDIMENTATION

Elle est normale en l'absence de surinfection et égale à 3 - 7 - 54 dans notre observation n° 1, à l'occasion d'un contrôle biologique. Dans nos observations 2, 3 et 6, elle s'élève parallèlement à toute infection des voies respiratoires. Elle atteint le chiffre de 101 à la 1ère heure dans notre observation n° 6, à l'occasion d'une pneumopathie sévère et c'est cette très importante élévation de la vitesse de sédimentation qui a fait craindre la possibilité d'une dysglobulinémie et permis d'aboutir au diagnostic de carence isolée en IgA globuline, en demandant les examens électrophorétiques complémentaires. Enfin dans nos observations 4 et 5, elle reste basse malgré l'existence d'infections bronchiques sévères :

- 5 à la première heure dans le premier cas,
- 7 à la première dans le deuxième cas, avec hyperleucocytose à 34.000 par mm³.

Cette absence d'augmentation de la vitesse de sédimentation lors des poussées de surinfection est signalée plusieurs fois dans

la littérature, en particulier dans une observation de PERNOD (40) où la vitesse de sédimentation reste basse malgré une hyperleucocytose à 23.000 par mm³, dans une observation de MIGUERES (32), où la vitesse de sédimentation reste constamment basse, dans trois observations de GALY (20) où la vitesse de sédimentation reste basse pendant les atteintes infectieuses.

Ce manque d'accélération de la vitesse de sédimentation constaté dans un certain nombre d'agamma-globulinémies n'a pas encore trouvé d'explication. Elle ne peut en aucun cas servir d'examen d'orientation pour le diagnostic.

III - LA PROTEINEMIE

Dans trois de nos observations d'agamma-globulinémie, la protéinémie est abaissée à 45 g par litre, 57 g par litre et 59 g par litre, avec augmentation du rapport S./G. dans deux cas, à 4,5 et 2,6.

Dans les deux autres observations, la protéinémie reste dans les limites de la normale, avec cependant une augmentation du rapport S/G une fois à 3,5.

Dans le cas de la carence isolée en IgA globuline, la protéinémie est augmentée à 82 g par litre, avec un rapport S/G abaissé à 1. La sérum albumine est en effet normale à 41 g par litre, alors que les globulines sont augmentées à 41 g par litre.

Cette élévation des globulines est liée à une augmentation des gamma-globulines à 31 %, sans diminution des autres composantes globulinémiques.

IV - L'ELECTROPHORESE DU SERUM

Qu'il s'agisse de l'électrophorèse libre suivant la méthode de TISELIUS, méthode de référence, ou de l'électrophorèse sur papier, méthode de dépistage, mais relativement peu sensible, elle permet d'affirmer la carence globale en immuno-globuline, c'est-à-dire l'agamma-globulinémie qui, par définition, a un taux de gamma-globulines inférieur à 1 g par litre. Il n'existe pas alors la fraction protéique la plus lente, quantitativement la plus importante, qui correspond aux gamma-globulines.

Elle n'est pas capable cependant d'apprécier l'intensité exacte de la carence et son aspect qualitatif. En cas de carence dissociée en effet, l'électrophorèse peut montrer un pic normal ou même élevé au niveau des gamma-globulines comme dans notre observation n° 6, où le taux de gamma-globulines à l'électrophorèse est de 31%.

Cette électrophorèse doit donc être obligatoirement complétée, si l'on soupçonne une carence en immuno-globulines, par l'immuno-électrophorèse.

V - L'IMMUNO-ELECTROPHORESE :

Elle associe à l'électrophorèse de zone en gélose une précipitation immunologique en présence d'un antisérum obtenu en injectant au cheval ou au lapin des protéines sériques humaines. Ainsi, la zone jusque là indifférenciée des gamma-globulines se trouve divisée de façon constante en plusieurs traits de précipitation correspondant aux différentes immuno-globulines.

A - Différentes immuno-globulines :

Le sérum humain normal comporte cinq familles d'immuno-globulines dont la nomenclature a été codifiée en 1964 par un groupe d'étude à la demande de l'O. M. S. et que l'on nomme l'IgG, l'IgA, l'IgM, l'IgD, l'IgE.

a) - L'IgG globuline représente 75 % des immuno-globulines du sérum. Leur taux normal varie de 1200 à 1400 mg pour 100 ml, leur poids moléculaire est d'environ 150.000 avec un coefficient de sédimentation de 6,6 S. Ses fonctions sont diverses : activité anticorps, fixation du complément, transfert placentaire actif et réaction avec le facteur rhumatoïde.

b) - L'IgA globuline a un taux sérique compris entre 200 et 400 mg pour 100 ml, son poids moléculaire est de 165.000 et plus. Son coefficient de sédimentation est 7 S pour la plupart des unités, certaines formant des polymères (9 - 13 S). C'est l'immuno-globuline principale des liquides de sécrétions : salive, colostrum, liquide intestinal. Elle a une activité anticorps mais ne fixe pas le complément et ne réagit pas avec le facteur rhumatoïde.

c) - L'IgM globuline a un taux sérique de 100 mg pour 100 ml. Son poids moléculaire est de 900.000, constitué de 5 sous-unités de poids moléculaire égal à 180.000 obtenues par dissociation des thiols. Le coefficient de sédimentation est 19 S. Elle a une activité anticorps et fixe le complément.

d) - L'IgD globuline a un taux sérique faible de 3 mg pour 100ml. Son poids moléculaire n'est pas encore connu. Sa constante de sédimentation est 7 S. Son activité anticorps est encore incertaine.

e) - L'IgE globuline a un taux sérique extrêmement faible de 1/50000 du taux de l'IgG et de 1/5000 du taux de l'IgA. Il est significativement plus élevé chez les asthmatiques. Son activité réaginique semble démontrée actuellement.

Ces deux dernières immuno-globulines encore mal connues sont difficiles à mettre en évidence étant donné leur faible taux sérique et leur étude n'est pas encore entrée dans la clinique. Nous ne parlerons en ce qui nous concerne que des trois principales immuno-globulines IgA, IgM, IgG.

B - Résultats :

Elle permet le diagnostic positif de carence en immunoglobulines en montrant l'absence d'un ou de plusieurs traits de précipitation dans la zone correspondante.

Le tableau (page 65) regroupe les résultats électrophorétiques de nos six observations.

a) - Agammaglobulinémie primitive :

Dans les cinq premières observations, il existe une très importante diminution des immuno-globulines portant sur les IgA, IgM et IgG et permettant d'affirmer le diagnostic d'agammaglobulinémies primitives. Nous verrons en effet qu'il existe des hypogammaglobulinémies secondaires à de nombreuses affections, mais celles-ci n'entraînent jamais un déficit aussi important.

b) - Carence isolée en IgA globulines :

Dans la 6e observation, la carence en immuno-globulines ne porte que sur les IgA, alors que les IgM et IgG sont augmentées. L'immuno-électrophorèse montre : "une très importante diminution de l'IgA globuline dont la valeur est inférieure à 200 gammas par ml, avec augmentation modérée de l'IgM et une très importante augmentation de l'IgG". Etant donné que le déficit profond en IgA s'accompagne d'une très importante augmentation de l'IgG, il existe un pic anormalement élevé des gamma-globulines à l'électrophorèse, et un taux global de gamma-globulines supérieur à 30 %.

L'histoire clinique semble débiter tardivement par une tuberculose pulmonaire bacillifère à la suite de laquelle surviennent des bronchites fébriles à répétition, bientôt dyspnéisantes. Puis, se greffent, à 20 mois d'intervalle, deux pneumopathies sévères trafantes, l'une du lobe supérieur gauche, l'autre de la base droite associée alors à des manifestations diarrhéiques importantes. Bien qu'elle ne soit pas confirmée par bronchogramme, l'existence de bronchectasies bilatérales est alors évoquée à l'examen bronchoscopique. Tous les tests tuberculitiques sont négatifs. L'enquête allergologique montre des tests cutanés à la poussière positifs, avec réaction syndromique (allergie humorale). Les tests cutanés à la lecture retardée, tel la Candidine, sont également positifs (allergie cellulaire).

D'autre part, la réponse de l'organisme à une stimulation antigénique a été positive après les vaccinations antidiphtérique, anti-

tétanique et anti-polyomyélitique, avec très importante augmentation des antitoxines et des anticorps (voir le tableau de l'observation n° 6).

Au total, nous retrouvons dans cette observation une tuberculose bacillifère, un syndrome bronchique à répétition, deux pneumopathies sévères, des manifestations diarrhéiques importantes accompagnant l'une de ces pneumopathies, très probablement des bronchectasies bilatérales, l'absence de trouble des tests allergologiques, faisant penser que l'IgA n'est pas le support des réagines, enfin une réponse satisfaisante de l'organisme aux stimulations antigéniques induites par les vaccinations D.T. polio.

Cette observation est à rapprocher de celle du fils du malade n° 2 de Madame MONANGE (34) présentant une carence isolée en IgA. Ce malade en effet présente une hypersensibilité de type immédiat pour plusieurs allergènes.

La carence en IgA globulines, décrite pour la première fois par WEST en 1962 s'observerait, selon BACHMANN, dans un cas sur 700 dans une population normale. Elle ne s'accompagnerait souvent d'aucune susceptibilité aux infections. Cependant ROSENBERG (42) et FRANCOIS (16) rapportent deux cas où cette absence isolée en IgA s'accompagne du cortège habituel d'infections à répétition bactériémique ou virale. On a également signalé des cas avec diarrhée à répétition et malabsorption intestinale. CATTAN (7) rapporte l'observation d'une malade présentant une duodéno-jéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire subtotale et stéatorrhée associée à des épisodes bronchitiques prolongés et répétés.

Il paraît raisonnable d'établir un lien entre le caractère prolongé et récidivant des troubles respiratoires et le déficit en IgA globulines puisque c'est cette immuno-globuline qui est largement prédominante dans les sécrétions bronchiques comme dans la salive et les sucs digestifs.

Il faut rapprocher de cette absence isolée en IgA globulines l'ataxie télangectasie associant des télangectasies surtout oculaires avec mouvements oculaires anormaux, une ataxie progressive entraînant un retard de la marche, des infections sinusiennes et broncho-pulmonaires à répétition. 80 % de ces malades ont une absence en IgA globulines dans le sang.

c) - Autres carences dissociées :

Non observées dans nos cas personnels, elles ont été rarement retrouvées dans la littérature :

- absence d'IgG et d'IgA avec augmentation d'IgM.

L'électrophorèse peut être sub-normale, le pic des IgM occupant à lui seul la place des gamma-globulines. Cette forme a été

	OBSERVATION n° 1	OBSERVATION n° 2	OBSERVATION n° 3	OBSERVATION n° 4	OBSERVATION n° 5	OBSERVATION n° 6
Gamma-globulines à l'électrophorèse du sérum	non vues sur le diagramme	0,5 %	0	< 1 %	0	31 % et 36 %
Immuno-électrophorèse du sérum	IgA	non mis en évidence	très forte diminution	traces non calculables	non mis en évidence	très diminuées < 200 gam./ml
	IgM	non mis en évidence	très forte diminution	très diminuées : 860 gam/ml	non mis en évidence	augmentée modérément
	IgG	très diminuées < 600 gam/ml	très forte diminution	très diminuées : 1360 gam/ml	très forte diminution	très importante augmentation
	α 1					
	α 2 macro	augmentée				
	β 1 C	augmentée				
Hapto. glob.		augmentée		augmentation importante		
		autres fractions protéiques normales.		autres fractions protéiques normales		autres fractions protéiques
Electrophorèse des urines	normale	normale		présence d'albumine. d' α 1, de β 1, de β 2 et de traces de gamma-globulines.	normale	

décrite pour la première fois par ISRAEL ASSELAIN en 1960 chez une femme atteinte de dilatation des bronches. Depuis d'autres observations ont été publiées, rapportant la fréquence d'adénites récidivantes et prolongées avec souvent grosses amygdales, adénopathies et splénomégalie. Ces formes ont des activités anticorps normales, mais le taux des antistreptolysines est très diminuée. En dehors des périodes d'infection, où l'hyperleucocytose est la règle, il semble qu'il existe une neutropénie habituelle.

Le traitement par les IgG c'est-à-dire par les gamma-globulines standard fait régresser cette neutropénie et abaisse également le taux des IgM du sérum.

- Absence d'IgA et d'IgM avec IgG normal .

Etant donné l'importance du taux des IgG dans le sérum, l'électrophorèse sur papier est normale. La première observation fut faite par GEDION en 1957.

Le tableau clinique est fait surtout d'infections répétées des voies respiratoires avec bronchectasies. La stéatorrhée est signalée également plusieurs fois. Il existe une absence totale de réponse des anticorps à la stimulation antigénique. Le malade de ROSENBERG, qui possède des réactions immunitaires normales est cependant une exception.

- Absence isolée d'IgG .

Elle est retrouvée dans une observation de CARAMIA chez un garçon de 3 ans.

- Absence isolée en IgM .

Elle se retrouve dans la maladie de WISCOTT Aldrich associant un purpura pétéchial, une sensibilité particulière aux infections et une dermite eczématiforme infectée, et qui ne se voit que chez le sujet masculin.

d) - Diagnostic différentiel :

L'immuno-électrophorèse est donc l'examen essentiel permettant d'affirmer le diagnostic de carence primitive en immunoglobulines. En effet le diagnostic de carence secondaire est le plus souvent facile à éliminer :

- d'une part il s'agit seulement d'une hypo-gamma-globulinémie avec un taux de gamma-globulines compris entre 1 à 6 g par litre à l'électrophorèse.

- d'autre part, le cortège infectieux est souvent plus discret, parfois inexistant.

Ces hypo-gamma-globulinémies secondaires peuvent être rencontrées dans de nombreuses affections dont les principales sont les suivantes :

1) - Essentiellement les affections malignes :

- les hémato-réticulopathies malignes surtout, avec au premier plan la leucose lymphoïde où les infections respiratoires se rencontrent dans 35 % des cas, avec une fréquence moindre, la maladie de Hodgkin, les réticulosarcomes et lymphosarcomes.

- les myélomes,

- les cancers, surtout du sein, de l'estomac et du pancréas, et ceci d'autant plus volontiers qu'ils ont été traités par les anti-mitotiques et immuno-dépresseurs.

2) - Les grandes déperditions protéiques par voie rénale, en particulier, la néphrose lipofidique et par voie digestive principalement dans les diarrhées chroniques sévères.

3) - Les affections thymiques qui s'accompagnent parfois d'hypo-gamma-globulinémies. Le tableau clinique est marqué par des épisodes infectieux tenaces et récidivants intéressant avant tout les voies respiratoires. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur thymique cliniquement latente et histologiquement bénigne de type fusocellulaire.

V - L'ETUDE IMMUNOLOGIQUE

La carence en immunoglobulines entraîne un syndrome par manque d'anticorps bien étudiée par BARANDUN : l'organisme est dans l'impossibilité de fabriquer des anticorps alors que persiste l'immunité cellulaire.

a) - Les iso-héماغلutinines naturelles :

Elles sont absentes ou très diminuées.

Dans notre observation n° 1, les anti A et anti B sont inférieures à 50.000 U.N.4 (leur taux normal se situe entre 2 et 4 millions d'unités).

Dans notre observation n° 2, les anti A sont égales à 61.000 les anti B à 68.000.

Elles n'ont pas été recherchées dans les autres observations.

En règle générale, un malade du groupe sanguin A ne possède pas d'agglutinines anti B, un malade du groupe B pas d'agglutinines anti A. Cependant le taux des iso-héماغلوتينines reste normal chez les dysgamma-globulinémiques respectant l'IgM. Celle-ci semble être le support de l'iso-héماغلوتينine. Nous n'avons pas pu malheureusement effectuer ce taux dans notre observation n° 6 de carence isolée en IgA globulines.

b) - Les Immuno-anticorps acquis :

- Anti-bactériens :

Nous retrouvons dans notre observation n° 2, une absence totale d'antistaphylolysines et un taux très diminué d'antistreptolysines à 20 U.A.S.

Son absence est d'autant plus significative qu'elle intéresse des germes isolés chez le malade et responsable d'épisodes infectieux itératifs.

- Anti-viraux :

C'est surtout l'absence d'anticorps anti-poliomyéлитiques qui a de la valeur.

Cette impossibilité de constituer des anticorps dans le cas des carences globales en immuno-globulines pourra être confirmée par l'échec des sollicitations antigéniques.

Des vaccinations anti-microbiennes D.T.T.A.B. ne font pas apparaître d'anticorps spécifiques. De même les vaccinations anti-virales sont sans effet.

Cependant, dans notre observation n° 6, où seule l'IgA est très profondément diminuée, il existe une très nette réponse aux vaccinations anti-diphtériques, anti-tétaniques et anti-poliomyéлитiques.

Il ne semble donc pas que les IgA globulines soient le support des anticorps correspondants.

c) - L'immunité cellulaire :

Sur quatre de nos observations chez qui il a été pratiqué des tests tuberculiniques (cuti, intra-dermo-réaction à 50 unités) nous retrouvons trois fois des tests positifs. Ce sont les tests tuberculiniques du cas n° 6 qui sont négatifs alors que ce malade a fait une tuberculose bacillifère 7 ans auparavant.

Au contraire les hypersensibilités de type immédiat ne devraient pas se rencontrer, du moins dans les carences globales, car elles font intervenir les anticorps circulants.

En réalité, il semble qu'une faible quantité d'anticorps circulants, c'est-à-dire de réagines, soit suffisante pour déclencher les réactions. C'est ainsi qu'il n'est pas impossible de rencontrer des réactions d'hypersensibilité même chez l'agamma-globulinémique. L'étude allergologique de notre observation de carence isolée en IgA globulines a mis en évidence une réaction syndromique à la poussière. Cette hypersensibilité tendrait à prouver que des fractions d'immuno-globulines autres que les IgA peuvent être à l'origine des anticorps allergiques humoraux. Cette fraction d'immuno-globuline, support des réagines, serait l'IgE.

Au total, l'étude immunologique complète l'examen immuno-électrophorétique permettant de fixer l'importance de la carence en immuno-globulines. Mais elle ne lui est pas superposable, le syndrome par manque d'anticorps n'étant pas strictement parallèle au déficit des gamma-globulines. En effet :

- d'une part, les gamma-globulines ne sont pas toutes des immuno-globulines, en particulier la fraction III est dépourvue en anticorps. Ceci nous amène à penser qu'un faible taux d'immuno-globulines soit parfois suffisant pour assurer une protection immunitaire.

- d'autre part, l'organisme possède d'autres moyens de défenses non humoraux comme la properdine, dont le taux est normal chez l'agamma-globulinémique.

- enfin, dans les carences dissociées, certains facteurs immunitaires liés aux immuno-globulines non déficitaires (en particulier les IgM), permettent d'assurer une certaine protection immunitaire.

- VI -

INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Le diagnostic de carence en immuno-globulines n'a d'intérêt que pour la thérapeutique qu'il convient de mettre en oeuvre afin d'essayer de retarder au maximum l'évolution redoutable vers les suppurations chroniques, les bronchectasies et l'insuffisance respiratoire.

Il n'est en effet malheureusement pas possible dans l'état actuel de nos connaissances d'espérer une guérison dans ce type de maladie dont l'origine génétique semble probable et admise maintenant par de nombreux auteurs, la différenciation entre formes congénitales et acquises reposant sur des arguments fragiles et l'enquête familiale poussée fournissant des arguments permettant de considérer de nombreuses formes de l'adulte comme génétiquement déterminées.

I - L'ANTIBIOTHERAPIE

Sa découverte a constitué un progrès considérable dans le pronostic de la maladie. Elle permet de stopper l'infection bronchique aiguë, et par conséquent de retarder le passage au stade de bronchopathie chronique, puisque nous avons vu que c'est la répétition anormale des bronchites aiguës qui conditionne la survenue de la bronchopathie chronique et des bronchectasies. Au stade de bronchopathie chronique, elle diminue la fréquence des surinfections et par suite ralentit l'évolution des bronchectasies acquises qui se fait vers l'extension et la diffusion. Enfin, elle permet de lutter contre l'apparition des accidents infectieux aigus des insuffisances respiratoires chroniques avec ou sans retentissement cardiaque.

Elle prolonge donc tous les stades de l'évolution d'une maladie dont le pronostic était particulièrement sévère à brève échéance avant l'ère des antibiotiques. Il ne s'agit que d'une thérapeutique symptomatique mais qui est cependant d'un intérêt capital.

La recherche des germes responsables devrait précéder toute mise au traitement, afin de pouvoir étudier la sensibilité de ces germes aux différents antibiotiques.

a) - L'antibiothérapie discontinuée :

Au stade de début de la maladie, c'est-à-dire au stade des bronchites et des pneumopathies aiguës, alors que le diagnostic d'agammaglobulinémie n'est pratiquement jamais fait, l'antibiothérapie a une action remarquable et permet de venir à bout de l'infection en quelques jours. Il ne semble pas utile de prolonger le traitement au delà de la disparition des signes cliniques et éventuellement radiologiques. Celui-ci sera repris à la moindre récurrence.

Notre malade n° 1 qui a fait 32 pneumopathies aiguës en l'espace de 4 ans a été sauvé par la pénicilline qui a toujours agi remarquablement.

Au stade de bronchopathie chronique avec ectasies bronchiques localisées ou diffuses, minimes ou importantes, les surinfections deviennent souvent fréquentes et le problème se pose du passage à l'antibiothérapie continue.

b) - L'antibiothérapie continue :

En effet celle-ci permet de diminuer de façon significative la fréquence des poussées infectieuses aiguës des bronchopathies chroniques et par conséquent de retarder l'évolution dramatique vers l'extension et la diffusion des dilatations des bronches, responsable de l'insuffisance respiratoire chronique.

Notre malade n° 4, atteinte de dilatation des bronches associée à une insuffisance respiratoire, a été mise à l'antibiothérapie continue étant donné l'importance et la fréquence des surinfections bronchiques qui aggravaient considérablement l'état respiratoire et retentissait sur le cœur droit.

c) - Choix de l'antibiotique :

Tous les antibiotiques peuvent être utilisés en fonction des données du laboratoire. Cependant la flore est souvent polymicrobienne et il est préférable d'utiliser un antibiotique à large spectre actif à la fois sur les germes Gram positif, et les germes Gram négatif, en donnant des doses efficaces. Tous les antibiotiques sont bien tolérés. Il est utile seulement de connaître :

- l'action de la Tétracycline dans certaines formes digestives;

- les risques du Chloramphénicol et de ses dérivés en traitement prolongé chez des malades présentant parfois une leuconéutropénie avant tout traitement;

- enfin certaines réactions, en particulier cutanées, des pénicillines.

Dans le cas d'une antibiothérapie discontinuée, le même antibiotique peut être utilisé à l'occasion d'une récurrence située à distance de la première atteinte infectieuse.

Dans le cas d'un traitement continu, il est préférable de changer de groupe antibiotique tous les mois, par exemple, ou en cas de poussée de surinfection qui peut se manifester par une augmentation de la bronchorrhée qui devient purulente, l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée, ou l'existence d'une hyperleucocytose sanguine. Un nouvel examen de la flore est alors nécessaire.

L'antibiothérapie est donc l'arme capitale des agammaglobulinémies : elle permet la guérison des accidents infectieux aigus, entraîne une importante diminution de la fréquence des surinfections des bronchopathies chroniques et par là, empêche ou retarde l'évolution vers l'extension et l'insuffisance respiratoire chronique. Il ne s'agit là cependant que d'un traitement symptomatique.

II - LES GAMMA-GLOBULINES

Elle réalise le deuxième élément thérapeutique important permettant d'apporter des gamma-globulines à un organisme qui en est carencé.

a) - Diverses préparations :

Les gamma-globulines sont toujours extraites du sérum sanguin, qu'il s'agisse de gamma-globulines "plasmatiques" provenant du sang d'un donneur ou des gamma-globulines "placentaires" extraites du sang contenu dans un placenta.

Les gamma-globulines plasmatiques sont fabriquées par les Centres de Transfusion sanguine et présentées en ampoules contenant 16,5 grammes pour 100 ml, ce qui correspond à 16 fois la teneur normale du même volume de plasma. Les ampoules sont de 1, 2, 5 et 10 ml. Le solvant est une solution isotonique de glycocolle.

Les gamma-globulines placentaires sont en solution à 10 et 16,5 % et présentées en ampoules de 3 et 10 ml.

b) - Voies d'administration :

La voie intra-musculaire est la seule voie utilisable en pratique dans l'état actuel des techniques de préparation, étant donné le risque grave d'accident anaphylactique par la voie intra-veineuse.

On utilise la voie intra-musculaire profonde en s'assurant que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

c) - Doses :

Dans notre observation n° 1 le malade a reçu tous les mois pendant six mois 10 ml de gamma-globulines à 10 %. Aucune modification des épisodes infectieux n'a été constatée. Une nouvelle série d'injections, dont on ignore la dose et le rythme, a été pratiquée dix ans après et n'a pas apporté plus de résultat favorable.

Dans notre observation n° 2, la malade a reçu pendant un an une injection mensuelle de 5 ml de gamma-globulines. Aucun résultat n'a été relevé.

La malade n° 3, décédée quelques mois après la découverte de son agamma-globulinémie n'a pu bénéficier du traitement substitutif par les gamma-globulines.

Dans notre observation n° 4, c'est au stade d'insuffisance respiratoire que le diagnostic est établi. Malgré l'apparition fréquente de chocs impressionnants, le traitement a comporté 37 injections de gamma-globulines réparties sur plus d'un an. L'injection était en moyenne de 10 ml de gamma-globulines à 16,5 % placentaires puis plasmatisques, renouvelées tous les sept jours, ce qui fait environ 0,9 ml par kg de poids, toutes les trois semaines, puisque le poids de la malade est de 34 kg. (voir le tableau de l'observation). Aucun résultat appréciable n'a pu être noté quant à la fréquence et l'intensité des épisodes infectieux. L'antibiothérapie continue n'a pu être cessée plus de 48 heures, sans que réapparaissent la fièvre et la surinfection.

Dans notre observation n° 5, c'est également au stade d'insuffisance respiratoire que le diagnostic est établi. Le malade reçoit d'abord cinq injections de 10 ml de gamma-globulines à intervalles irréguliers de quatre semaines environ, puis 30 ml de gamma-globulines à 16,5 % toutes les trois semaines pendant deux mois. Aucun résultat n'a été mentionné.

Enfin, dans notre observation n° 6, ce sont des réactions allergiques qui ont nécessité l'interruption rapide du traitement.

Les doses données aux malades n° 1 et 2 sont actuellement reconnues par tous les auteurs comme étant nettement insuffisantes.

BURTIN recommande la dose de 1 ml par kg, de poids et par mois d'une solution à 16,5 %.

HASSIG parle de 0,5 à 1 ml par kg de poids toutes les trois semaines de cette même solution. Il semble que la dose habituellement admise soit de 1 ml par kg de poids toutes les trois semaines. Cette dose pouvant varier suivant les individus de 0,5 à 2 ml. Ce rythme de trois semaines est fixé par la connaissance de la durée de demi-vie des immuno-globulines dans un organisme atteint d'agammaglobulinémie. Cette thérapeutique substitutive doit être poursuivie tous au cours de la vie.

Nos observations n° 4 et 5 ont reçu des doses considérées actuellement comme suffisantes quoique de courte durée pour la seconde. Les résultats sur la fréquence des surinfections ont été tout à fait décevants.

En cas d'absence de résultat favorable, certains auteurs proposent d'augmenter les doses. Il est certain cependant qu'il doit être difficile d'injecter par voie intra-musculaire à un malade hypotrophique de 45 kg par exemple, une dose de 2 ml par kg de poids toutes les trois semaines, ce qui fait une dose de 30 ml par semaine et cela pendant des années !

d) - Incidents et accidents :

En dehors de l'injection accidentelle dans un vaisseau, qui peut être dramatique, plusieurs incidents et accidents sont à signaler :

1 - Incidents :

Notre observation n° 6 fait état de réaction allergique ayant conduit rapidement à la cessation de la thérapeutique par les gamma-globulines.

On en rapproche la réaction allergique cutanée généralisée ayant nécessité l'interruption du traitement chez la malade n° 2 de Madame DUFOUR (13).

Les incidents sont rencontrés de temps en temps dans la littérature : il s'agit le plus souvent de réaction thermique, d'érythèmes locaux, de poussées urticariennes, voir d'oedèmes de Quincke.

2 - Accidents :

Notre observation n° 4 rapporte l'existence de sept chocs anaphylactoides au cours des 37 injections reçues. Ces chocs impressionnants étaient très stéréotypés : c'est au cours de l'injection de gamma-globulines que le malade ressent soudainement une impression d'angoisse. Il existe alors une constriction thoracique intense, qui envahit progressivement les poumons de bas en haut, pour atteindre la gorge. Le malade a l'impression d'étouffer. Il existe

une polypnée superficielle intense. Le teint devient pâle, grisâtre avec cyanose des extrémités. Le malade perd conscience quelques minutes, le temps d'instaurer un traitement d'urgence. Au retour de la conscience, crise d'agitation psychique avec délire. Maux de tête violents. Vertiges, frissons intenses. Tous ces signes vont disparaître progressivement en quelques heures, suivis d'une grande lassitude qui persistera pendant 24 heures.

Dès la seconde injection, des précautions ont été prises : aspiration répétée de la seringue pour s'assurer que l'injection se fait bien en dehors d'un vaisseau. Injection très lente durant une vingtaine de minutes pour 10 ml de gamma-globulines, introduction par voie intra-veineuse de 25 mg de SOLUDECADRON pendant les minutes qui précèdent l'injection. Ces précautions n'ont cependant pas permis d'éviter la survenue de six autres chocs du même type, survenant après une quantité de gamma-globulines injectée variable : entre le 1er et le 16e ml. Ce qui paraît curieux, c'est que dans les mêmes conditions, avec les mêmes précautions et le même lot d'ampoules, certaines injections ont entraîné un choc, d'autres ont été parfaitement bien tolérées. La période pré-menstruelle nous a paru être prédisposante à l'apparition de ces chocs.

ALLEN (1) signale l'apparition d'un choc avec tableau clinique impressionnant, de type anaphylactique, à la suite de certaines injections alors que les précédentes et les suivantes s'étaient effectuées sans incident.

SIGUIER (46) rapporte également l'existence d'un choc dans une agamma-globulinémie acquise avec splénomégalie.

PERNOD (40) note l'existence chez un de ses malades d'un choc avec bronchospasme, clocher thermique, douleur articulaire et éruption généralisée.

Mme MONANGE (34) signale de nombreux chocs chez son malade n° 4, après injection de gamma-globulines sériques ou placentaires, même en utilisant la méthode de Besredka.

e) - Résultats :

Les résultats de cette thérapeutique substitutive sont diversement appréciés selon les auteurs.

Si en effet, plusieurs auteurs ont rapporté d'excellents résultats de cette thérapeutique chez l'enfant, et le cas princeps de BRUTON en est un exemple, il ne semble pas que ce traitement chez l'adulte ait rencontré le même enthousiasme.

Il semble que l'on puisse considérer le traitement comme efficace, lorsque l'infection broncho-pulmonaire aiguë ou la surinfection d'une bronchopathie chronique ou d'une insuffisance respiratoire chronique diminue de fréquence de façon significative et que l'arrêt de l'antibiothérapie est possible.

Rares sont les observations rencontrées dans la littérature où ce traitement a permis d'aboutir à ce résultat.

Le malade de GUICHARD bénéficie du traitement substitutif par les gamma-globulines reçues pendant plusieurs années.

De même, les malades n° 1 et 2 de PERNOD (40) semblent avoir été très nettement améliorés par les gamma-globulines à 16,5 % données à la dose de 40 ml toutes les trois semaines, pendant plusieurs années. Les phénomènes infectieux disparaissent. Les antibiotiques pris auparavant en quasi-permanence peuvent être cessés sans reprise des épisodes aigus.

Enfin le malade n° 3, de Madame MONANGE (34) semble amélioré par l'injection de 3 ml de gamma-globulines placentaire à 10 % un jour sur deux.

Ces résultats encourageants ne sont retrouvés que chez un très petit nombre de malades.

Pour certains, en effet, les gamma-globulines ont entraîné des phénomènes d'intolérance, parfois très graves, de type anaphylactoïde, comme nous l'avons déjà signalé (1, 34, 46) qui ont été à l'origine de l'interruption rapide du traitement.

Pour la plupart, le traitement s'est avéré peu efficace ou même nul. Nos deux malades n° 4 et 5 traités au stade d'insuffisance respiratoire chronique n'ont bénéficié d'aucune régression des surinfections bronchiques et de la dyspnée et n'ont pu interrompre l'antibiothérapie continue.

Le même inefficacité est retrouvée dans l'observation de ANTONACI, celle de GIRARD, celle d'OLMER (36), celle de TACQUET (47) celle de Madame MONANGE (34, malade n° 1), celle de MIGUERES (32, malade n° 1), celles d'ISRAEL ASSELAIN (27).

La gamma-globulinothérapie, si elle a une efficacité certaine dans quelques cas de l'adulte, n'est donc malheureusement pas le traitement de base des agamma-globulinémiques. D'autre part, les accidents qu'elle entraîne et son prix de revient coûteux lui font préférer souvent l'antibiothérapie, en général très bien supportée et qui donnerait selon SUHS (47) des résultats aussi satisfaisants que

le traitement substitutif par les gamma-globulines. Son inefficacité est d'autant plus nette que la dilatation des bronches est plus importante et plus diffuse. Elle est constamment retrouvée dans les cas d'insuffisance respiratoire chronique.

III - LES VACCINATIONS

Entreprises pour essayer de stimuler la formation d'anticorps spécifiques, elles ont été inefficaces et abandonnées d'autant plus qu'elles ne sont pas sans danger : un cas de poliomyélite a été signalé après vaccination poliomyélitique; SEDALLIAN relate le cas d'une vaccine généralisée mortelle après vaccination anti-varioloque, NE-ZELOFF cite celui d'une bécégite mortelle.

IV - TRAITEMENT DE LA DILATATION DES BRONCHES

La kinésithérapie respiratoire et le drainage postural sont des éléments importants du traitement. Ils doivent permettre l'évacuation des sécrétions bronchiques et par là diminuer la fréquence et l'intensité des poussées de surinfection.

On serait tenté d'intervenir chirurgicalement sur des dilatations des bronches en apparence localisées. En fait, comme nous l'avons déjà dit, ces dilatations des bronches des agamma-globulinémiques sont d'un caractère tout à fait particulier : il s'agit de dilatations acquises évoluant vers l'extension et l'aggravation progressive et aucune intervention semble pouvoir stopper cette évolution. De nombreux exemples d'interventions sur bronchectasies localisées se sont en effet soldés par des échecs, puisque des récides se produisent dans des territoires jusque là respectés.

Certains auteurs ayant utilisé la gamma-globulinothérapie en pré et post opératoire ont eu des résultats favorables dans l'immédiat. Il semble s'agir seulement d'un ralentissement de l'évolution.

V - TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

La thérapeutique substitutive ne semble plus avoir aucune efficacité à ce stade étant donné l'importance des lésions destructives définitives. L'antibiothérapie est alors administrée de façon continue.

L'oxygénothérapie, à dose modérée et discontinuée a permis de relever la pression partielle d'oxygène et la saturation oxy-hémoglobinée chez notre malade n° 4 normocapnique. Le problème de la ventilation artificielle ne se pose pas étant donné l'absence d'hypercapnie. Certains utilisent la corticothérapie à dose modérée. Nous l'avons entreprise chez notre malade n° 4 sans aucun résultat clinique appréciable sur la bronchorrhée et la dyspnée.

VI - LA SPLENECTOMIE

Elle n'influence ni l'agamma-globulinémie, ni les manifestations infectieuses qui reprennent leur évolution dès l'intervention. Il semble même qu'elle soit responsable, selon certains auteurs anglo-saxons, d'accidents infectieux gravissimes, parfois mortels apparus dans les mois qui suivent l'intervention.

oOo

CONCLUSIONS

Le présent travail rapporte six cas personnels de carence en immuno-globulines : cinq agamma-globulinémies et une carence isolée en IgA globulines.

Les manifestations respiratoires dominent le tableau clinique des agamma-globulinémies et paraissent se modifier au cours de l'évolution de la maladie.

Les premières manifestations sont caractérisées par des bronchites et des pneumopathies aiguës, souvent associées à des infections des voies aériennes supérieures. Ces accidents infectieux se caractérisent par leur répétition anormale et leur prolongation dans le temps. Elles s'accompagnent parfois de manifestations pleurales. Les germes mis en évidence sont surtout des germes Gram positif, en particulier des staphylocoques pathogènes.

Les infections aiguës sont bientôt remplacées par des épisodes bronchiques traïnants. La bronchopathie chronique s'installe alors, les dilatations bronchiques apparaissent. D'abord minimes et localisées, toujours cylindriques, elles vont s'étendre très progressivement à des territoires jusque là épargnés et devenir plus importantes. Enfin, lorsque l'évolution n'est pas interrompue par un accident infectieux sévère, toujours à craindre chez de tels malades, le passage à l'insuffisance respiratoire chronique sévère, que nous avons constaté chez 2 de nos 5 malades, est le résultat d'une longue série d'épisodes infectieux pulmonaires aigus puis chroniques. Il s'agit d'une insuffisance respiratoire chronique sans caractère particulier, de type mixte, à la fois restrictive liée aux dilatations des bronches toujours présentes à ce stade, et obstructive par emphysème. L'hypoxémie ne s'est jamais accompagnée, dans les quelques cas rencontrés, d'hypercapnie.

Ces manifestations respiratoires se retrouvent dans notre cas particulier de carence isolée en IgA globulines : aux bronchites aiguës fébriles à répétition succèdent des pneumopathies traïnantes

sévères; le diagnostic de bronchectasie suspecté à la bronchoscopie n'a pas été confirmé par bronchographie.

D'autres troubles, déjà signalés, sont à nouveau rencontrés dans nos cinq observations d'agamma-globulinémie. Il s'agit de manifestations digestives, surtout sous forme de diarrhée traînante, liquide, rebelle à toute thérapeutique; de manifestations cutanées, surtout sous forme de furoncles, parfois de manifestations articulaires, sous forme d'hydarthrose bilatérale du genou dans un cas, de polyarthrite inflammatoire dans un autre cas. Quant à la splénomégalie, elle est retrouvée chez une seule de nos malades et semble suivre l'évolution du syndrome infectieux.

Bien que les manifestations respiratoires soient évocatrices dans leur répétition et leur association à d'autres manifestations cliniques, il apparaît que le diagnostic d'agamma-globulinémie est fait toujours tardivement après le début clinique de la maladie (7, 11, 15, 15, 16 et 25 ans) et chez deux de nos malades au stade d'insuffisance respiratoire chronique sévère.

Le diagnostic suspecté par le tableau clinique devrait systématiquement faire pratiquer un diagramme électrophorétique, et, au moindre doute, une immuno-électrophorèse puisque nous avons vu la possibilité de carence dissociée en immuno-globulines.

Le traitement substitutif par les gamma-globulines est apparu décevant. Souvent inefficace, parfois mal toléré, il a de plus l'inconvénient d'être onéreux. L'antibiothérapie, bien supportée, reste l'arme majeure pour lutter contre l'infection et, par là, ralentir l'évolution inexorable vers l'extension et la diffusion des dilatations des bronches et vers l'insuffisance respiratoire chronique. Quant aux tentatives d'exérèse de bronchectasies localisées, bien que certains auteurs aient eu quelques résultats immédiats en apparence satisfaisants, elles paraissent contre indiquées. C'est en effet l'infection bronchique, directement liée aux troubles immunitaires, qui est responsable de la dilatation des bronches qui se reproduira dans un autre territoire après intervention.

Au stade d'insuffisance respiratoire, le pronostic de l'affection paraît très sombre. L'oxygénothérapie est un adjuvant utile lors des poussées d'insuffisance respiratoire aiguë. La ventilation artificielle ne paraît trouver aucune indication ici, étant donné l'absence d'hypercapnie. L'antibiothérapie quasi continue, la kinésithérapie, le drainage de posture et les cures climatiques, permettent dans une certaine mesure de prolonger l'évolution.

Si une transplantation pulmonaire apparaît concevable en raison de la carence immunitaire qui pourrait permettre une meilleure tolérance du greffon, le risque infectieux d'une telle intervention paraît considérable.

Vu, le Président de thèse :

Pr A. MEYER

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr G. BROUET

Vu et permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALLEN G.E.

Congenital hypogammaglobulinemia with steatorrhoea in two adult brothers
Brit. Med. J. 1964, 486, 5407

2 - ARON E., VARGUES R., GROUSSIN P. et MICHON J.

Les agamma et hypo gamma globulinémies
Presse Medicale 1963, 71, n°54, 2.625-2.627

3 - ARON E., VARGUES R., GROUSSIN P. et MICHON J.

Clinique moderne : équilibre protéique
Les agamma et hypo gamma globulinémies
Gaz. Hop. 1964, 136, n°29 1245

4 - BERTAL Mohamed

Les agamma globulinémies et leurs manifestations respiratoires
Thèse Toulouse, 1967, p.141, n°4

4 bis : BIEGEL A.A. et KRUMHOLZ R.A.

An immunoglobulin abnormality in pulmonary emphysema
Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 97, 217-222

5 - BOUHAHAM, FARHAT Mme, et BOUJNAH A.

A propos d'un cas d'agamma globulinémie
Tunisie Med. 1964, 42, n°1, 17-27

6 - CARLIER J., HUMBERT L.

Un cas d'agamma-globulinémie
Rev. Med. Liège, 1960, 15, 137

7 - CATTAN D., DEBRAY C., CRABBE P., SELIGMANN M.
MARCHE C., DANON F.

Duodenojéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire subtotale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie pro-

longée. Carence isolée en IgA immuno-globuline sérique et salivaire. Etude histologiques et immuno-histochimiques des muqueuses digestives.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1966, 117, 3, 177-196

- 8 - CHARACHE P., ROSEN F.S., JANEWAY C.A., CRAIG J.M. ROSENBERG H.A.

Acquired agamma-globulinoemia in siblings

Lancet, 1965, 1, 234-237

- 9 - COSSET H.B., PERRIN D.

Les carences en immuno-globulines par hypo et agamma-globulinémie.

Journal de Médecine de Nantes 7, n°4, 1967

- 10 - COTTALORDA B.

Agamma-globulinémies de l'adulte et infection respiratoire. (A propos de 4 observations).

Thèse Lyon 1963, n°194, 55 p.

- 11 - CRUCHAUD A., LAPERROUZA C., DUMITTAN S.H., PERRIER P.E.

Agamma-globulinoemia in one of two identical twins

Amer. Jour. Med. 1966, 40, 1, 127-139

- 12 - DELLA SANTA L. et FALORNI A.

Hypo-gamma-globulinémie et bronchiectasie

Minerva Ped., 31 mars 1967, 19, n°13, 605-607

- 13 - DUFOUR H. (Mme)

Les bronchopathies chroniques de l'adulte dans l'hypo-gamma-globulinémie, à propos de 3 observations.

Thèse Paris 1968, n° 365, p.52

- 14 - DUROUX A.

Les manifestations broncho-pulmonaires des agamma-globulinémies.

Cahiers Coll. Med.Hop. 1966, 7, n°9, p.557-559

- 15 - FISCHER D. (Mlle), HARTLEYB H., LAUSECKER Ch. et FORSTER E.

Lobectomie pour suppuration broncho-pulmonaire chez un enfant atteint d'agammaglobulinémie congénitale et soumis à un traitement substitutif continu. Résultat favorable maintenu après trois ans.

J. Franc. Med.Chir. Thor. Janv. 1966, 20, n°1, 119-123

- 16 - FRANCOIS R., ROSENBERG D., MONNET P., MANUEL Y.

Les agamma-globulinémies

Med. Infantile, 1967, 74, 7, 559-564

- 17 - GADRAT J., MONNIER J., DELAUDE A., FEDOU R.

Agamma-globulinémie de l'adulte avec splénomégalie (examen de la rate au microscope électronique)

Jour. Fr. Med. Chir. Thor. 1966, 20, 2, 223-227

- 18 - GALY P.

Les pneumopathies par troubles immunologiques

Poumon et coeur, 1967, 23, n°9

- 19 - GALY P., BRUNE J. et coll.

Broncho-pneumopathies récidivantes par agamma-globulinémie de l'adulte.

Lyon Med. 1963, 210, n° 44, p. 789-806

- 20 - GALY P., BRUNE J. et coll.

Agamma-globulinémies de l'adulte révélées par des manifestations respiratoires. A propos de 4 observations.

Bull. Mem. Soc. Med.Hop. Paris 1964, 115, 7, p.639-649

- 21 - GOOD R.A., MAZZITELLO W.F.

Chest disease in patients with agamma-globulinemia

Dis. Chest. 29, 9, 1956

- 22 - GUGLER E., BARANDUN S.

Les manifestations pulmonaires du syndrome de carence en anticorps.

Jour. Fr. Med. Chir. Tho. 1966, 20, 2, p.201-205

- 23 - HEULLY F., STREIFF F., PAYSAN P., GAUCHER T.P.

VICOSI F.

Manifestations digestives des agamma-globulinémies de l'adulte (A propos de 2 observations).

Arch. Mal. App. Dig. 1965, 54, 10, 1013-1023

- 24 - HOOFT C., DE HAUWERE R., BURTIN P.

Dysgamma-globulinémie familiale

Sem. Hop. Paris. Ann. Pediat., 1967, 43, 21, 1451-1457

25 - HOUET C.

Les globulines du système Gamma, les phénomènes immunologiques et l'agamma-globulinémie idiopathique. Données récentes, à propos d'un cas d'agamma-globulinémie atypique chez une fille.

Thèse Paris 1946, n°118, 252 p.

26 - ISRAEL-ASSELAIN R. et coll.

Un cas d'agamma-globulinémie avec bronchectasies et eczéma allergique.

Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1960, 76, p.513-518

Bull. Institut Pasteur (Juin 1961) 9, n°5, p.1931

27 - ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., UZZAN D., DERRIDA J.

Etude de 5 cas d'agamma-globulinémie avec manifestations broncho-pulmonaires.

Jour. Fr. Med. Chir. Thor. 1966, 20, 2, 177-190

28 - KERMAREC J. et PERNOD J.

Diagnostic et exploration d'une agamma-globulinémie en pneumologie.

Gaz. Med. France, 5 nov. 1967, 74, n°27, 5001-5010

29 - LOCHARD J., PAYSANT P., STREIFF F., RENARD M., MICHAUD C.

Agamma-globulinémie primitive de l'adulte avec splénomégalie.

Ann. Med. Nancy, 1963, 2, 106

30 - LOISEAU G., MARCHAND J., MONCADE et MOLINARI

Un nouveau cas d'agamma-globulinémie, découvert à l'occasion de manifestations otologiques.

Ann. Oto-Laryng., 1963, 80, n°10-11, 913-915

31 - MALVEZIN J., CONTE M., LAGENTE B., JAULIN P.

Sprue chez un agamma-globulinémique

Arch. Mal. App. Dig. 1959, 48, 504

32 - MIGUERES J., LAYSSOL M., DE BOISSEZON J.F., ALBOU D.

Agamma-globulinémie et bronchectasies

Jour. Fr. Med. Chir. Thor., 1966, 20, 2, 165-175

33 - MIGUERES J. et LAYSSOL M.

Carence en globulines immunitaires et infections récidivantes de l'arbre respiratoire.

L'hôpital (Décembre 1966) n°774 - p.865-872

34 - MONANGE F. (Mme)

Hypogamma-globulinémie primitive de l'adulte. A propos de 4 observations.

Thèse Med. Lyon, 1967, n°51, imp. R. Garnier, Dijon 92 p.

35 - NUNBERG M. et SCOPPOLA K.

Un cas d'agamma-globulinémie "acquise" chez une femme adulte. Considérations cliniques

Policlinico (Sez. Prat) 17.10.60, 67, n°42, 1505-1515

(Résumé Français).

36 - OLMER J. et CARCASSONNE Y.

Sur un cas d'agamma-globulinémie acquise de l'adulte.

Marseille Med., 1965, 102, n°2, 129-131

37 - PETERSON R.D., COOPER M.D., GOOD R.A.

The pathogenesis of immunologic deficiency diseases.

Amer. J. Med. 1965, 38, 4, 579-604

38 - PERNOD J. et KERMAREC J.

Les agamma-globulinémies et leurs manifestations respiratoires.

Presse Med 1966, 74, n°47, 2411-2416

39 - PERNOD J. et KERMAREC J.

Les agamma-globulinémies et leurs manifestations respiratoires

Med. et Hyg. 1966, 24, n°758, 1236-1237

40 - PERNOD J., SAINT BLANCARD J., RABY C., REYNIER C. MEYRNEY M.H.

Les agamma-globulinémies de l'adulte et leurs manifestations pulmonaires.

Jour. Fr. Med. Chir. Thor., 1966, 20, 2, 131-163

41 - PITTMAN (H.S.)

Gamma-globulines - Bronchectasies - Concentrations sériques

Un cas traité avec succès pendant 4 ans.

Amer. Rev. of Resp. Dis., 1960, 81, n°2, p.251-255

42 - ROSENBERG D., FRANCOIS R., MONNET P., MANUEL Y.

Les carences dissociées en immuno-globulines

Med. Infant. 1967, 74, 7, 567-573

43 - SCHERRER J.

Traitement de la dilatation des bronches par les gamma-globulines

La Clinique, 1963, 58, 584, 365

44 - SELIGMANN M.

Les états de déficit immunitaire
Presse Med. 1966, 74, p.1729-1731

45 - SELIGMANN M.

Les déficits congénitaux en immuno-globulines
Cahiers du collège de Médecine 1967, 8, n°5

46 - SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., DAUSSET J., GUEDON J., ROBEL P.

Les agamma-globulinémies dites acquises de l'adulte avec
splénomégalie.
Bull. Soc. Med. Paris, 1957, 73, 909

47 - SUHS Richard H. et coll.

Hypo gamma globulinemia with chronic bronchitis or bronchiectasis. Treatment of fice patients with long-term antibiotic therapy
Arch. of Internal. Med., 1965, 116, n°1, p.29-38

48 - TACQUET A., LELIEVRE G., MUH J.P. et DUCHATELLE P.

Agamma globulinémie idiopathique acquise chez l'adulte.
A propos d'une observation.
Lille Med. 1968, 13, 5, 617,

49 - VISCONTI R.J.

Agamma-globulinémie avec manifestations broncho-pulmonaires
Observation d'un cas.
Dis. of the Chest 1965, 48, n°5, p.530-533

50 - ZAUMSEIL I.

Agamma-globulinämie als Ursache Für Lungenerkrankungen.
(Agamma globulinémie en tant que cause d'affections pulmonaires)
Z. Tuberk. (1963), 120, 194 - 8 in.
Bulletin de l'Institut Pasteur (septembre 1964), 62, n°9, p.2443

